

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N° 619

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Bagdassar BOUDAGHIAN

Né le 5 Décembre 1908, à Salmas (Iran).

Contribution à l'étude des
Variations des Leucocytes sanguins
chez les malades soumis à la
Radiothérapie

Travail du Service Central d'Électro-Radiologie de l'Hôpital Laënnec
(Docteur G. Maingot)

Président : M. M. LOEPER, Professeur.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, EDITEURS

15, Rue Racine, 15

1936

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Bagdassar BOUDAGHIAN

Né le 5 Décembre 1908, à Salmas (Iran).

Contribution à l'étude des
Variations des Leucocytes sanguins
chez les malades soumis à la
Radiothérapie

Travail du Service Central d'Électro-Radiologie de l'Hôpital Laënnec
(Docteur G. Maingot)

Président : M. M. LOEPER, Professeur.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, EDITEURS

15, Rue Racine, 15

1936

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie médicale et générale.	BRUMPT.
Pathologie chirurgicale	BAUDOUIN.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	GREGOIRE.
Clinique urologique	LENORMANT.
	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BERNARD (Étienne) Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BEZANÇON	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GAYET Physiologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
BULLIARD Histologie.	HAGUENAU .. Pathologie médicale.
CATHALA Pathologie médicale.	HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.	HAZARD Pharmacologie.
DOGNON Physique.	HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
FEY Urologie.	JOANNON Hygiène.



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY . Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING ... Anatomie pathologique.

MM.
 PETIT-DUTAILLIS .. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.
 ABRAMI.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 CHIRAY.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 HARVIER.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LÉRY-RADOT.
 SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROcq.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 HEITZ-BOYER.
 MOURE.
 QUÉNU.
 SCHWARTZ.
 VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE.
 GUENIOT.
 LE LORIER.
 LEVY-SOLAL.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 WEIL-HALLE Puériculture.
 RUPPE Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

*Bien faible témoignage de mon
amour filial et de mon infinie recon-
naissance pour tout ce qu'ils font
pour moi.*

A MON ONCLE ET A MA TANTE

*Preuve de ma profonde affection et
de mon respect.*

A MA FEMME

Expression de ma vive tendresse.

A MON FRERE

*En gage de ma grande affection
fraternelle.*

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de la Clinique Médicale à l'Hôpital St-Antoine.
Membre de l'Académie de Médecine.

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*En témoignage de notre respec-
tueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. MAINGOT

Electro-radiologiste de l'Hôpital Laënnec.

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse; témoignage de respect et de gra-
titude pour la bienveillance qu'il nous
a toujours prodiguée.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. LE PROFESSEUR SERGENT.
M. LE PROFESSEUR DELBET.
M. LE PROFESSEUR NOBECOURT.
M. LE DOCTEUR LOUIS RAMOND.
M. LE PROFESSEUR BRINDEAU.
M. LE PROFESSEUR GUILLAIN.
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CATHALA.
M. LE DOCTEUR MILIAN.
M. LE PROFESSEUR TERRIEN.
M. LE PROFESSEUR LEGUEU.
M. LE PROFESSEUR CLAUDE.
M. LE PROFESSEUR LEMAITRE

A MES MAITRES DES FACULTES
DE MEDECINE DE GENEVE ET DE PARIS

A MESSIEURS LES DOCTEURS
PORTRET, HELIE, JOUVEAU-DEBREIL
Assistants d'électro-radiologie à l'Hôpital Laënnec

INTRODUCTION

En 1903, SENN met en évidence l'action efficace des rayons de Roentgen sur les organes et les tissus profonds et en particulier sur le sang des leucémiques.

Mais les rayons X sont aussi des agents physiques très redoutables : ils sont susceptibles de causer des destructions considérables. Les expériences et les observations permettent de constater un fait capital : lors de l'irradiation il y a des tissus et des cellules qui sont plus facilement et plus rapidement détruits que les autres. Les travaux de BERGONIÉ et TRIBONDEAU (1906-1908), consacrés à l'étude de l'action des Rayons X sur les testicules du rat blanc, leur servirent à formuler la loi fondamentale suivante : *un tissu est d'autant plus sensible que les cellules en sont plus jeunes, plus aptes à se diviser, et qu'elles sont moins différenciées*. Or dans l'organisme humain adulte et normal, il y a surtout 3 tissus qui remplissent ces conditions. Ce sont :

1. les organes de reproduction,
2. la peau,
3. le système sanguin.

Il est certain que, toute chose égale d'ailleurs,, les *organes de reproduction* sont constitués de tissus les plus fragiles de l'organisme envers les Rayons X. Les

cellules génératrices des ovules et des spermatozoïdes, dont l'activité reproductrice est des plus intenses, sont particulièrement sensibles. Mais au cours de la radiothérapie pour éviter cette action nuisible, il suffit de ménager les zones dangereuses des ovaires et des testicules.

Il est plus difficile de protéger la *peau*. Tout rayon avant d'arriver à un organe profond traverse la peau et bien entendu la couche génératrice de MALPIGHI. Cette assise cellulaire est douée d'une grande capacité mitotique. C'est elle qui est la première lésée de tous les tissus que traverse le rayon. Il en résulte des accidents souvent graves, qui sont des radiodermites. C'est pourquoi les précautions minutieuses doivent être prises pour les éviter. La destruction de la couche génératrice est précédée, le plus souvent, d'érythème et de pigmentation, signes qui mettent en garde le médecin.

L'action des Rayons X sur *le sang* suscite un intérêt tout particulier pour des raisons anatomiques et physiologiques. Ce tissu est considéré, selon les derniers travaux, comme un système très complexe. Il est constitué par :

1. Le liquide organique contenant les cellules mobiles.
2. Les organes hématopoïétiques : le tissu lymphoïde, la rate, la moelle osseuse, le thymus, etc.
3. Le système réticulo-endothélial.

Etant donné la grande étendue de ce tissu, il est tout naturel que lors de la Roentgenthérapie, une at-

teinte plus ou moins importante soit portée au système sanguin.

Le rôle de ce tissu en physiologie est grand. Le sang doit être considéré comme une véritable résultante sécréto-excrétoire de tout l'organisme. C'est un intermédiaire de tous les échanges, le stimulateur de tous les organes, de toutes les cellules, le régulateur par excellence des fonctions nerveuses, digestives, respiratoires. C'est le « milieu intérieur » de Cl. BERNARD. Tout trouble provoqué dans le système sanguin a une conséquence fâcheuse sur l'équilibre statique et dynamique de l'organisme tout entier.

L'action des rayons X sur les hématies, sur les thrombocytes, sur la composition chimique du sang etc., a été bien décrite. L'action des rayons de Roentgen sur les leucocytes occupe une place à part pour une triple raison :

1. Une très grande radiosensibilité des globules blancs.
2. Le rôle considérable en physiologie et en pathologie de ces éléments.
3. La simplicité avec laquelle on peut suivre en clinique la variation leucocytaire.

La *sensibilité* aux Rayons X de la lignée blanche du sang fut constatée expérimentalement par HEINECKE en 1904. Elle dépasse de loin celle des autres éléments figurés du sang. Le nombre des leucocytes sanguins et la formule leucocytaire subissent parfois des variations extrêmement rapides et présentent une courbe caractéristique.

Le rôle des globules blancs dans l'organisme sain

ou malade est primordial. Le leucocyte est considéré comme une « cellule glandulaire mobile, douée d'une activité mécanique et chimique. Transporteur et transformateur de matière, le globule blanc est par excellence un agent de nutrition et de protection, grâce à sa faculté d'adaptation admirable et à sa malléabilité parfaite, qui lui font élaborer les produits nécessaires au moment et au lieu voulus. » (RANVIER).

Le rôle anti-infectieux et anti-microbien des leucocytes est bien connu. En outre les récents travaux semblent attribuer aux lymphocytes une action défensive vis-à-vis du cancer. Enfin, *au point de vue pratique*, une numération globulaire avec établissement de la formule donne souvent des indications précieuses. Elle renseigne sur l'intensité de la réaction de l'organisme soumis aux Rayons X et fournit certaines directives thérapeutiques.

Etant donné tout l'intérêt qui découle de ces considérations, le travail présent sera consacré à l'étude des *variations leucocytaires causées par la Roentgen-thérapie*. Les modifications sanguines chez les radiologistes et le personnel du service de Radiologie ne feront pas l'objet de cet exposé.

Les résultats des *travaux expérimentaux*, faits en France et à l'étranger, seront envisagés. Ensuite nous étudierons la portée *clinique* de cette variation leucocytaire en insistant particulièrement sur son intérêt dans la pratique médicale et la radiothérapie.

Il ne sera fait qu'une brève allusion aux modifications leucocytaires par les Rayons X dans les cas où ce but est visé d'avance. Par contre, l'exposé de l'action nuisible des Rayons de Roentgen sur le sang au cours de la radiothérapie sera développé davantage.

Un essai sur l'explication du mécanisme de l'action des rayons X sur les leucocytes sera tenté.

Enfin, nous nous efforcerons de tirer de cette étude des éléments pronostiques, de montrer l'intérêt de la surveillance des malades au point de vue hématologique, d'évoquer la signification de la leucopénie et d'attirer l'attention sur les dangers de cette chute leucocytaire.

PREMIERE PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE

Les modifications leucocytaires dans le sang, produites par les Rayons de Roentgen, sont en rapport intime avec les lésions au niveau des organes hématopoïétiques. Pour pouvoir évaluer toute l'importance clinique des réactions qui se passent dans l'organisme sous l'influence des Rayons X, il est indispensable de connaître les travaux expérimentaux sur ce sujet. Malheureusement cette étude d'ensemble est très difficile étant donné la diversité des résultats obtenus par les différents auteurs. Les résultats ne concordent pas parce que les doses sont tantôt trop fortes, tantôt trop faibles; les méthodes utilisées ne sont pas les mêmes : les uns appliquent une irradiation massive, les autres recourent aux séances répétées rapprochées ou espacées. L'appareillage employé, la qualité des Rayons ne sont pas non plus universels. Enfin, la réaction d'un animal n'est pas identique à celle d'un autre de famille et d'espèce différents.

Pour pouvoir superposer avec le maximum de profit les réactions observées dans les laboratoires à

celles qu'on rencontre en clinique, il faut se placer dans les conditions d'expérimentation les plus favorables. Une dose trop forte crée des perturbations intenses, multiples dont les répercussions réciproques rendent impossible l'interprétation de l'action des Rayons X sur les globules blancs. Une dose trop faible est, par contre, insuffisante pour produire avec netteté toute la gamme des variations leucocytaires. Les irradiations répétées provoquent la superposition d'effets, introduisent un nouveau facteur — le temps, et compliquent par là l'explication des faits.

Pour connaître l'action propre des Rayons X sur les leucocytes, il faut pratiquer l'irradiation à dose *unique*. Afin de tirer de l'étude expérimentale le maximum de renseignement utile pour la clinique, il faut que cette dose soit aussi d'une intensité *moyenne*, analogue à celle employée en thérapeutique. Quand à la dose *trop forte* ou *trop faible*, elle n'a qu'un intérêt secondaire en clinique.

Les Rayons X agissent sur tout le système sanguin et produisent des modifications dans :

- 1) le sang,
- 2) les ganglions lymphatiques,
- 3) la rate,
- 4) la moelle osseuse.

A. — Les modifications leucocytaires dans le sang.

Après une irradiation, il est commun de constater des modifications *quantitatives* et *qualitatives* des leucocytes circulants.

1. LES MODIFICATIONS QUANTITATIVES DES LEUCOCYTES CIRCULANTS.

Les recherches expérimentales des dernières années ont montré que les variations numériques des leucocytes passent par 4 phases successives :

- 1) leucopénie immédiate,
- 2) hyperleucocytose,
- 3) leucopénie progressive,
- 4) retour à l'état normal.

La leucopénie immédiate est signalée déjà par SCHEIP et HILDEBRANDT (1905). Elle apparaît immédiatement après l'irradiation ou même pendant celle-ci. Son début est précoce et brutal; cette leucopénie peut être très intense, mais elle est toujours fugace.

La leucocytose survient rapidement après la séance. Ce fait est signalé par AUBERTIN et BEAUJARD (1905). Ces auteurs irradient des souris avec une dose de 6 H pendant un quart d'heure. Déjà 10 minutes après le nombre des leucocytes passe de 7.200 à 19.200. Chez le cobaye irradié pendant dix heures de suite, l'hyperleucocytose débute avant la fin de la séance, atteint son acmé (21.000) trois heures après et diminue ensuite rapidement.

Plus tard, en 1908, les mêmes auteurs reprennent leurs expériences sur 9 cobayes adultes. Ils pratiquent l'irradiation à dose unique de 12 H avec une pénétration de 6-7 au radiochromomètre de BENOIST. Avec cette dose unique, l'hyperleucocytose se

produit toutes les fois mais elle est plus tardive que dans les premières expériences : ce n'est que deux heures après la séance qu'elle apparaît.

OLLINO (1914) irradie avec une dose de 8 H la rate du cobaye, extraite par laparatomie hors du corps, et obtient les résultats analogues à ceux de AUBERTIN et BEAUJARD.

ARNOLD (1916) confirme cette hyperleucocytose qu'il observe aussitôt après l'irradiation.

Les recherches plus récentes de LACASSAGNE et LAVEDAN (1924) sur le lapin montrent pareillement que l'hyperleucocytose ne se produit que quelques heures après la séance. L'animal, placé à 50 cm. de l'anticathode, est irradié sous une tension correspondante à 40 cm. d'étincelle et avec une intensité de 3 milliampères. Les rayons sont filtrés par une plaque de 6 mm. d'aluminium et $\frac{1}{2}$ mm. de zinc. La durée d'irradiation est de deux à quatre heures. Immédiatement après l'irradiation, une leucopénie se produit : 2.000 leucocytes au lieu de 10.000, chiffre normal. Quelques heures après, le nombre des globules blancs remonte à 12.000 pour retomber rapidement à un chiffre très bas.

PATRICELLI (1907) nie l'existence de cette hyperleucocytose. Il irradie la région ventrale des chiens et constate une diminution des leucocytes; leur nombre tombe de 15.000 à 2.500, en moyenne, sans jamais présenter de leucocytose immédiate. Les poussées leucocytaires observées par l'auteur dans les heures qui suivent, sont toujours consécutives à l'injection

d'aliments. Ces résultats négatifs sont très vraisemblablement dus à ce que la dose étant forte et prolongée, la phase d'hyperleucocytose a été extrêmement brève et a échappé aux observateurs.

La radioleucopénie proprement dite et le rétablissement du nombre leucocytaire. La radioleucopénie est la plus caractéristique, la plus constante, la plus durable des effets produits sur les leucocytes par les Rayons X. Cette action est recherchée, depuis les travaux de SENN (1903), dans les traitements des leucémies. Mais elle se produit aussi au cours de la Roentgenthérapie de toutes les affections.

Cette forme de leucopénie est signalée dans les travaux de HEINECKE (1904) et de MILCHNER et MOSSE (1904). Mais la première étude hématologique chez les animaux de laboratoire est celle de HELBER et LINSER (1905). Après une irradiation des rats et des lapins pendant une durée allant de 5 heures à plus de 70 heures, les auteurs observent une leucopénie progressive et durable, d'intensité variable depuis une légère diminution leucocytaire jusqu'à la disparition presque complète des globules blancs.

AUBERTIN et BEAUJARD (1908) notent que cette leucopénie chez le cobaye irradié pendant 3-4 d'heure à dose de 8 à 12 H. ne s'observe que quelques heures après la séance et persiste pendant une quinzaine de jours. Pendant cette phase de leucopénie la courbe leucocytaire décrit des oscillations souvent très importantes. Le rétablissement du chiffre normal des globules blancs ne se fait que vers le seizième ou le

vingtième jour. Les expériences de LACASSAGNE et LAVEDAN (1924) sur les lapins donnent des détails sur la variation numérique des leucocytes dans le sang, sous l'influence des rayons pénétrants. Vingt-quatre heures après la séance la leucopénie est manifeste mais ce n'est qu'au troisième jour qu'elle atteint son point critique. La réparation sanguine se fait rapidement et les auteurs insistent sur ce fait que vers le huitième jour l'aspect du sang est sensiblement normal.

DUQUING, MARQUÈS et Mlle MILESKY (1935) étudient l'action de l'irradiation totale et pénétrante sur quelques constantes biologiques chez les chiens. Ils concluent que l'irradiation totale amène une leucopénie intense aboutissant à la disparition pour ainsi dire complète des globules blancs.

2. — LES MODIFICATIONS QUALITATIVES DES LEUCOCYTES CIRCULANTS.

Si les variations numériques des leucocytes dans le sang sous l'action des Rayons X présentent un certain caractère fixe, il n'en est pas de même des modifications qualitatives des globules blancs. Les résultats sont extrêmement contradictoires. Il semble que les radiations puissent agir sur la *formule leucocytaire*, soit en modifiant le rapport des éléments normaux du sang soit en y faisant apparaître des cellules jeunes de la lignée blanche. *Des phénomènes dégénératifs* portant sur les leucocytes circulants ont été aussi signalés.

La formule leucocytaire n'est pas la même à toutes les phases de la variation leucocytaire. Si au cours de la leucopénie immédiate la formule garde en général son aspect normal, l'hyperleucocytose s'accompagne en règle d'une augmentation des polynucléaires. AUBERTIN et BEAUJARD (1905) l'ont signalée les premiers. Chez une souris irradiée le nombre absolu des mononucléaires ne monte que de 4.700 à 5.200 tandis que celui des polynucléaires passe de 3.700 à 12.700. Cette polynucléose avec une lymphopénie relative fut confirmée par les travaux de OLLINO (1914), de ARNOLD (1916). La radioleucopénie s'accompagne d'une diminution globale des leucocytes. Mais cette diminution se porte ordinairement sur les lymphocytes (AUBERTIN et BEAUJARD, HELBER et LINSE, MOTTRAM, OLLINO). Cependant il semble que cette diminution puisse se faire aussi dans certains cas au dépens des polynucléaires (Patricelli). Les poussées leucocytaires au cours de la leucopénie seraient causées par les variations du nombre des polynucléaires (AUBERTIN et BEAUJARD).

Le nombre d'éosinophiles et de mastzellen peut parfois augmenter (AUBERTIN et BEAUJARD).

Le grand mononucléaire semble être le seul élément blanc dont le nombre ne varie pas sous l'influence des Rayons X. Cependant LACASSAGNE et LAVEDAN admettent la possibilité d'augmentation non seulement relative mais aussi absolue de ces cellules sanguines.

Les formes anormales ont été signalées dans le

sang. A la suite d'irradiation partielle et répétée, 5 séances quotidiennes de 6 H chacune, sur un fémur d'un lapin, AUBERTIN et BEAUJARD constatent après chaque séance une nouvelle poussée leucocytaire de plus en plus forte. Cette poussée est d'abord une polynucléose, puis s'y joint une myélocytose se traduisant par des formes de transition, des mononucléaires granuleux, des érythrocytes.

HELBER et LINSER (1905) signalent *les altérations des globules blancs* dans le sang circulant. Ils observent les modifications suivantes : les noyaux des lymphocytes se colorent mal et se distinguent difficilement du protoplasma; les noyaux des polynucléaires eux aussi sont souvent clairs ou disparaissent complètement. Des lésions de même ordre sont décrites par AUBERTIN et BEAUJARD. Ils observent le phénomène d'histolyse des leucocytes circulant portant surtout sur les polynucléaires. Le protoplasma, les granulations et le noyau sont également touchés. Ces altérations leucocytaires surviennent assez rapidement après la séance et persistent quatre ou cinq jours.

L'apparition précoce des globules blancs lésés après l'irradiation est critiquée et niée par LACASSAGNE et LAVEDAN (1924). Se servant des rayons pénétrants les auteurs constatent que pendant les deux premiers jours après l'irradiation des animaux, il est exceptionnel de trouver des leucocytes anormaux ou en nécrobiose. Ce n'est qu'à partir du troisième et surtout du quatrième jour qu'on trouve des globules

blancs mal formés, dégénérés ou des cellules en histolyse.

B. — Les lésions des organes lymphoïdes.

Les organes lymphoïdes sont multiples et très disséminés. Ils comprennent les ganglions lymphatiques, les follicules clos et les plaques de Payer de l'intestin, les amygdales, le thymus. Les effets des Rayons X sur ces organes sont comparables. Ils sont caractérisés par :

- 1) leur précocité,
- 2) la nécrobiose étendue,
- 3) les phénomènes phagocytaires importants,
- 4) la réparation rapide.

HEINECKE (1905) les a bien décrits chez les souris et les cobayes soumis à l'irradiation massive par les rayons X. Les souris sont irradiées pendant des temps allant de deux à cinq heures (l'auteur n'indique pas la dose exacte des rayons X). Tous ces animaux meurent les uns très rapidement les autres après un temps variant de trois à onze jours. Les cobayes sont soumis à l'irradiation pendant 15 heures et plus; ils se montrent plus résistants que les souris, surtout quand ils sont âgés et lourds. Vers le douzième ou le quatorzième jour ces animaux présentent une dermatite étendue et meurent après trois

à quatre semaines. L'examen anatomique pratiqué en série chez ces animaux décèle une réaction extrêmement rapide du tissu lymphoïde. Déjà deux heures et demie à trois heures après l'irradiation il y a une destruction brutale des noyaux de la lignée lymphocytaire. L'auteur décrit un morcellement de la chromatine, dont les particules sont phagocytées à partir de la 4^e heure. Ce processus de destruction et de phagocytose de la chromatine nucléaire aboutit à un dépeuplement presque total des centres germinatifs vers la 24^e heure. La régénération du tissu lymphoïde se fait pareillement très vite. Elle commence en règle dès la fin de la première semaine. De 4 à 6 semaines après, la réparation s'achève. Fait curieux, cette régénération rapide se produit même quand les animaux sont soumis à l'action des doses nouvelles. L'auteur remarque qu'il n'est point nécessaire de grosses doses pour produire des lésions au niveau des organes lymphoïdes. Il suffit d'une irradiation d'un quart d'heure chez les grands animaux pour avoir une destruction importante des follicules lymphoïdes.

Les recherches de LACASSAGNE et LAVEDAN (1924) confirment les travaux de HEINECKE et y ajoutent quelques précisions. Après l'irradiation des lapins par des Rayons X pénétrants, même avec une dose faible les auteurs constatent des lésions des cellules-mères de la lignée lymphocytaire. Les noyaux de ces éléments montrent déjà quelques heures après l'irradiation des signes de dégénérescence. Vingt quatre heures après la séance la plupart des cellules lympho-

phoïdes des follicules sont en nécrobiose. La phagocytose des débris de ces cellules mortes commence le deuxième jour. Ce processus est réalisé soit par les macrophages, soit par les cellules du réticulum, soit par les très nombreux polynucléaires arrivés par diapédèse. Au troisième jour les organes lymphoïdes sont pour ainsi dire vidés de leurs éléments cellulaires et réduits à leur stroma conjonctif (ganglions) ou épithélial (thymus). La réparation dans les organes lymphoïdes est observée extrêmement tôt. Elle se manifeste déjà à partir du quatrième jour, et vers le huitième jour l'aspect du tissu lymphoïde est presque normal.

Les recherches de REGAUD et CREMIEN (1911) sur le thymus, celles de JOLLY (1913) sur la bourse de FABRICIUS des oiseaux aboutissent aux conclusions analogues à celles citées plus haut.

Les travaux récents (1935) de DUCUING, MARQUÈS et Mlle MILESKY, signalent des lésions profondes des ganglions lymphatiques chez les chiens qui ont reçu des irradiations pénétrantes et généralisées à grande dose. L'architecture normale des ganglions n'existe plus. Les follicules lymphatiques avec leurs centres germinatifs ont disparu. Les lymphocytes sont rares.

C. — La rate.

La rate ne doit pas être assimilée au tissu lymphoïde. Les raisons anatomiques et physiologiques la font classer à part. Elle a une structure spéciale, in-

termédiaire à celle du tissu lymphoïde et de la moelle osseuse. Elle est située sur le réseau sanguin et non lymphatique comme le sont les ganglions. Elle peut redevenir, dans certains cas pathologiques, un organe hématopoïétique très actif et complet, par reviviscence de son rôle fœtal (la réaction myéloïde de DOMINICI). Ces considérations sont très importantes en clinique. Si la rate des animaux normaux soumis aux Rayons X se comporte comme organe lymphoïde, il n'en est pas toujours de même lorsqu'il s'agit d'un malade traité par la radiothérapie. La fonction hématopoïétique de la rate normale est strictement localisée dans la pulpe et dans les corpuscules de MALPIGHI. C'est là que les Rayons X créent des lésions.

HEINECKE (1904) signale un retard des lésions histologiques de la rate sur celles des organes lymphatiques. Ce n'est que vers le deuxième ou le troisième jour qu'il constate la disparition des cellules de la pulpe et des cellules des corpuscules de Malpighi. Celles-ci sont remplacées par des éléments conjonctives fusiformes ou par des amas de cellules épithélioïdes. La régénérescence de la pulpe splénique ne commence que 12 à 15 jours après.

Une contribution importante à cette étude est apportée par les travaux d'OLLINO (1914). Il irradie la rate extraite par la laparotomie hors du corps dans le but d'éviter que l'irradiation du corps entier puisse avoir une répercussion sur cet organe. Chez les cobayes qui ont reçu 8 H, l'auteur constate, sur les

coupes histologiques de la rate faites aussitôt après l'irradiation, une augmentation du pigment et des débris nucléaires, un accroissement de l'activité macrophagique. L'atteinte des follicules de la rate se traduit par un trouble de la coloration. Vingt quatre heures après une nécrose folliculaire, périfolliculaire et péri-vasculaire s'ajoute à ces lésions. L'auteur insiste sur la nécrose périfolliculaire et périvasculaire, car il est le premier à la décrire.

A la suite de doses répétées (25 r par jour) d'irradiation pénétrante et généralisée chez les chiens. DUCUING, MARQUÈS et MILESKY ont observé des lésions spléniques importantes. La rate des animaux, sacrifiés après l'irradiation de 1.000 r à 1.500 r, montre des plaques de nécrose; les corpuscules de Malpighi n'existent plus; les sinus sont bourrés de macrophages chargés de pigments sanguins.

Quant aux affirmations de JOACHIM et KURPJUWEIT (1904) et de PATRICELLI (1907) que les Rayons X ne produisent aucune lésion dans la rate des souris et des chiens, elles paraissent s'expliquées par l'insuffisance de la dose employée.

D. — Les organes myéloïdes

Dans l'organisme normal la fonction myéloïde est remplie par la moelle osseuse. Les rayons X agissent avec une grande électivité sur la moelle, mais, comme

pour les organes lymphoïdes et pour la rate, les résultats de cette action varient selon la dose et la technique employées.

HEINECKE (1904) signale que les lésions de la moelle osseuse consistent dans une raréfaction des cellules spécifiques. Pour obtenir une dégénérescence médullaire avec la transformation graisseuse il faut, selon l'auteur, une irradiation à doses massives. Tandis qu'une irradiation durant de 2 à 3 heures suffit pour produire des phénomènes dégénératifs dans la rate, elle ne cause aucune lésion appréciable dans la moelle osseuse.

AUBERTIN et BEAUJARD (1908) ont résumé l'action des Rayons X sur la moelle osseuse. Après une série d'expériences soigneusement contrôlées ils arrivent à la conclusion qu'avec une dose moyenne des Rayons X au moment de la leucopénie sanguine il y a non une dégénérescence mais un hyperfonctionnement de la moelle osseuse. Les auteurs pratiquent une irradiation unique des cobayes à dose de 12 H. Cette dose moyenne avec une pénétration correspondante au 6-7 du radiochromomètre de BENOIST ne produit aucune lésion cutanée ou viscérale et ne provoque aucun trouble nerveux. L'étude histologique de la moelle osseuse montre les faits suivants.

1) Les aréoles graisseuses de la moelle diminuent ou même disparaissent. Elles sont remplacées par le tissu hématopoïétique hyperplasié.

2) Le nombre absolu des myélocytes granuleux ainsi que le nombre (absolu et relatif) des cellules-mères à protoplasma basophile est augmenté.

3) La proportion des polynucléaires et des formes de transition entre les myélocytes et ces derniers est nettement augmentée.

4) Le nombre relatif et absolu des éosinophiles et des mastzellen est pareillement augmenté; un certain nombre de formes polynucléées est présent.

5) Quelques myélocytes dont le protoplasma contient à la fois des grains basophiles et des grains éosinophiles sont constatées.

6) Les modifications ne se portent pas seulement sur la série des granulocytes. Les érythrocytes et les mégacaryocytes sont également augmentés en nombre : toutefois la prolifération de ces éléments est moins marquée que la prolifération leucocytaire.

7) Quelques rares figures de macrophages peuvent être rencontrées. Aussi pour ces auteurs avec une dose moyenne il n'y a aucun effet dégénératif. Cet aspect de la moelle osseuse est déjà visible chez le cobaye sacrifié deux heures après la séance. Le tableau d'hyperfonctionnement médulaire est à son maximum 24 heures après l'irradiation; il est très net également chez les animaux sacrifiés après 40 heures et 10 jours.

LACASSAGNE et LAVEDAN (1921) considèrent un peu différemment la réaction médulaire. Certes, les lésions apparaissent dans la moelle un peu moins précocement que dans les organes lymphoïdes. Mais les lésions du tissu myéloïde sont nettes après l'irradiation par les rayons pénétrants sans qu'il soit nécessaire d'employer une dose massive, ou une irradiation

prolongée. Dans leur expérience les auteurs se servent de lapins placés à 50 cm. de l'anticathode et irradiés sous une tension correspondante à 40 cm. d'étincelle et avec une intensité de 3 milliampères. La durée de la séance est de 2 à 4 heures. Les auteurs insistent sur le fait que 24 heures après l'irradiation on trouve une désintégration cellulaire qui semble surtout porter sur les myéloblastes et les myélocytes.

Les noyaux des mégacariocytes sont en pycnose. Dans les jours suivants, il se produit un dépeuplement de la moelle consécutif à la diminution du nombre des polynucléaires normalement abondants dans la trame de la moelle active. Au 3^e jour déjà, la moelle est réduite à une trame conjonctive dont les mailles sont vides. La réparation pour ces auteurs débute le 4^e jour. Après le huitième jour le repeuplement est bien avancé. Cependant la réparation de la moelle est moins rapide que celle du tissu lymphoïde.

La différence des résultats obtenus par AUBERTIN et BEAUJARD et par LACASSAGNE et LAVEDAN ne tient qu'aux qualités des rayons ou plus précisément à la quantité des rayons absorbés par le tissu myéloïde.

Plus récemment NALLEBONA et CAPOCACCIA (1930) après avoir irradié un membre postérieur du cobaye (en protégeant le reste du corps par le plomb) avec une dose de 1200 R., ont fait une étude histologique des organes myéloïdes des animaux tués le 7^e et le 15^e jour. Ils constatent dans la moelle osseuse une diminution du nombre des leucocytes polynucléaires neutrophiles. Le nombre des myélocytes est pareillement

très abaissé. Par contre, les basophiles, les éosinophiles, les hémocytoblastes, les hémohistoblastes, les érythroblastes ne sont nullement modifiés.

Les travaux de CASATI de Vienne (1929-1930) précisent l'action des rayons pénétrants sur la moelle osseuse. L'auteur irradie le fémur des jeunes cobayes. Deux jours de suite, la cuisse du cobaye reçoit une dose quotidienne de 100 R. Après un intervalle de deux semaines, il refait la même dose sur la même région. Le fémur reçoit donc une dose totale de 1.600 R. Les modifications importantes ne sont visibles que 14 jours après l'irradiation. Au dixième jour il n'y a qu'une augmentation du nombre des cellules avec noyau segmenté. Vingt jours après le nombre des cellules parenchymateuses est très diminué. Ce n'est qu'après le quarantième jour que les signes de régénérescence commencent et les myélocytes ainsi que les myéloblastes augmentent rapidement. Cinquante jours après l'irradiation les signes de régénérescence sont beaucoup plus avancés. Cependant les éléments parenchymateux sont par endroit peu nombreux. Les polynucléaires sont encore rares. Par contre les myéloblastes et les myélocytes sont les éléments prédominants et le nombre des cellules réticulaires est augmenté.

*
**

Les travaux expérimentaux sont très nombreux. Leurs résultats ne concordent pas toujours. Cependant certains points peuvent être résumés ainsi :

Les Rayons X ont une action spécifique sur le système sanguin.

Cette action se traduit par une modification leucocytaire dans le sang et par les lésions passagères des organes hématopoïétiques.

L'action dépend de l'intensité de l'irradiation et de l'étendue de la région.

Une dose moyenne d'irradiation produit dans le sang des variations leucocytaires caractéristiques : d'abord une leucopénie immédiate et fugace, ensuite une poussée leucocytaire avec polynucléose, enfin une leucopénie progressive et plus durable.

La même dose cause la destruction dans les organes sanguiformateurs. Le tissu lymphoïde est plus sensible que le tissu myéloïde. Les lésions du premier sont intenses et apparaissent rapidement. Dans la moelle osseuse, la destruction n'est que partielle. L'hyperfonctionnement du tissu myéloïde avec la maturation accélérée des myélocytes et des normoblastes domine.

Toutes ces modifications dans le sang et dans le tissu hémopoïétique sont transitoires. La réparation se fait rapidement.

Une dose forte cause une destruction profonde dans le tissu lymphoïde et dans la moelle osseuse. La leucopénie sanguine est plus intense.

La régénérescence se fait alors moins rapidement.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE

Les modifications leucocytaires sont observées aussi pendant la radiothérapie des malades. De toutes les phases étudiées en expérimentation, seule la leucopénie progressive est la plus nette, la plus caractéristique et par conséquent la plus intéressante en clinique.

Des variations leucocytaires sont observées au cours de toutes les affections traitées par les Rayons X. Cependant elles suscitent un intérêt particulier pendant la radiothérapie du cancer car 1) les Rayons X sont très fréquemment employés dans la thérapeutique de cette affection; 2) les modifications sanguines peuvent avoir des répercussions graves sur l'organisme déjà affaibli par cette maladie; 3) on a voulu tirer des variations leucocytaires des indications pronostiques pour l'évolution ultérieur du cancer. Pour toutes ces raisons le problème des variations leucocytaires au cours de la radiothérapie du cancer sera envisagé à part.

Les modifications des globules dans le sang chez les sujets atteints de la leucémie myéloïde sont intéressantes du fait que les Rayons X agissent avec

élection sur les éléments jeunes anormalement présents dans la circulation.

Les variations leucocytaires sont fonction d'une série de facteurs biologiques et techniques, c'est pourquoi dans les affections identiques les réactions leucocytaires peuvent être différentes et inversement dans les maladies diverses les mêmes modifications des globules blancs peuvent se reproduire.

Variations leucocytaires au cours de la radiothérapie des cancers.

RÉNAUD (1923) étudia la formule sanguine au cours de l'évolution des cancers. Sa conclusion confirme la notion classique qu'un cancer évolue sans exercer aucune influence sur le système hématopoïétique et sur la composition du sang; toute modification de la formule sanguine relève d'une complication. LAVEDAN (1932) soutint pareillement cette opinion.

Cependant, tous les auteurs ne sont pas de même avis. PATTI (1927) affirme que la répercussion du néoplasme sur le sang est la règle. Après avoir examiné le sang des sujets atteints du cancer, l'auteur conclut que chez eux il y a une anémie et une légère leucocytose sans neutrophilie marquée; le nombre des monocytes serait souvent augmenté.

La radiothérapie dans les cancers produit des modifications sanguines très variables, souvent contra-

dictoires. Aucune règle n'existe. La leucopénie, si caractéristique en général de l'action des Rayons X, peut manquer dans certains cas; elle peut être remplacée par une leucocytose.

La surveillance hématologique systématique est indispensable au cours du traitement radiothérapique des cancers. Les examens répétés du sang sont d'un grand intérêt. Ils peuvent être utiles pour la conduite du traitement. Ils livrent aussi certaines indications pronostiques.

Dans un travail considérable, SEITZ et WINTZ (1920) insistent sur la nécessité d'emploi des doses massives des Rayons X dans le cancer. Les résultats favorables ne sont obtenus qu'au prix des lésions hématologiques importantes. Les modifications sanguines produites par cette méthode brutale de Roentgenthérapie des néoplasmes malins se rapprochent beaucoup des perturbations hématologiques causées par l'irradiation expérimentale de Heinecke. Faire supporter une telle épreuve aux malades n'est pas sans danger. Ant. BECLÈRE (1921) attire l'attention sur la gravité de destruction des cellules sanguines et se demande si les malades sont capables de supporter une telle altération sanguine. « Aux troubles très apparents du Roentgenkater se joignent invariablement des altérations du sang que seul le microscope permet de reconnaître. Les examens microscopiques pratiqués aussitôt avant et après l'irradiation, puis 6 heures, 3 jours, 4, 6 et 8 semaines plus tard, révèlent une abondante destruction des globules blancs, spéciale-

ment des lymphocytes... » La réparation complète ne se fait qu'après 8 semaines; « ... c'est-à-dire au plus tôt 6 semaines après la première irradiation on a le droit d'en donner une seconde. C'est une question de savoir si le sang est capable de supporter à plusieurs reprises une telle altération ».

SIEGEL (1920) observe, chez les sujets atteints du cancer et traités par les Rayons X, deux phases dans les modifications sanguines. D'abord il y a une leucocytose; elle est surtout nette entre le deuxième et quatrième jour. Cette leucocytose est due exclusivement à l'augmentation des polynucléaires; le nombre des lymphocytes reste invariable; les éosinophiles diminuent. Au bout de 3 à 6 jours, la leucopénie apparaît. Cette leucopénie est d'aspect un peu différent selon l'importance de la dose. Après une dose moyenne (dose de castration) la leucopénie est due à la diminution relative et absolue des neutrophiles. La réparation dans ce cas se fait au bout de 12 à 16 semaines. Après une dose forte (dose de cancer) la leucopénie s'accompagne d'une diminution de tous les éléments blancs du sang; le nombre des lymphocytes et des éosinophiles est particulièrement faible. La réparation est plus lente et dans le cas favorable, elle ne se fait que dans 20 à 24 semaines.

MASIERI (1921) étudie de même les modifications sanguines au cours de la radiothérapie pénétrante dans les 50 cas de néoplasmes utérins. L'auteur observe, contrairement à SIEGEL, que la leucocytose neutrophile se produit immédiatement après l'irradiation

et persister seulement quelques heures. Puis la leucopénie apparaît; elle s'accompagne d'une lymphopénie, d'une diminution du nombre des grands mononucléaires et d'une augmentation des formes de transition et des éosinophiles.

Russ (1921) insiste sur l'extrême variabilité des modifications leucocytaires au cours de la radiothérapie chez les malades atteintes du cancer cervico-utérin ulcéré. Les polynucléaires tantôt augmentent, tantôt diminuent, tantôt restent sans changement. Quant aux lymphocytes, ils varient aussi très irrégulièrement.

En France, ROUSSY, LABORDE, LEROUX et PEYRE (1922) publient les premiers une étude sur les réactions sanguines au cours de la radiothérapie des cancers. Ils insistent sur l'intérêt et l'importance que présente un examen hématologique au cours de la radiothérapie : « Plus importants, au point de vue pratique sont les phénomènes généraux, et en particulier les modifications du sang que l'on observe dans les jours qui suivent le traitement des cancers par la radiothérapie profonde... L'examen du sang des cancéreux paraît fournir un moyen de prévoir et de suivre les réactions générales de l'organisme, au cours du traitement par les radiations. En effet, il ne faut pas seulement tenir compte des phénomènes de radio-sensibilité et de l'action locale des rayons sur le néoplasme, mais il est important aussi de connaître la manière dont l'organisme réagit pour en tirer des déductions pronostiques et des indications dans le mode de traitement à instituer ».

MOUQUIN (1923) dans un travail fondamental étudie les modifications sanguines, au cours de la radiothérapie, chez 29 sujets atteints du cancer viscéral. Il insiste sur l'extrême variation de ces modifications. L'auteur s'efforce d'en tirer les éléments pronostiques (voir page 42). D'après lui, *un examen* du sang n'apprend que très peu de chose. Pour tirer le maximum de profit pour le pronostic, il faut établir la courbe des variations leucocytaires au cours de la radiothérapie et pendant les jours qui suivent.

MATONI (1924) examine le sang des sujets qui suivent un traitement radiothérapique pour les affections gynécologiques diverses et tire la conclusion suivante : une leucocytose souvent importante débute, en général, 12 heures après la fin de la séance roentgenthérapique. Ensuite, elle fait place à une leucopénie; celle-ci atteint son maximum au bout de 24 heures. Le retour à la normale est relativement rapide. Quatorze jours après l'aspect du sang peut être normal.

WESTMAN (1925) observe chez les malades atteintes du cancer de l'utérus ou du sein les modifications analogues. Après l'irradiation, il y a une leucocytose immédiate avec polynucléose neutrophile qui persiste 1 ou 2 jours. Puis la leucopénie se manifeste. Elle est due à la diminution des éléments neutrophiles et des lymphocytes. Les mononucléaires et les granulocytes éosinophiles et basophiles ne subissent que des variations insignifiantes. La réparation hématologique complète se fait un mois après le traitement. Cependant, l'auteur note que dans les cas de

récidive du cancer les mêmes modifications sanguines peuvent réapparaître.

RUD (1927) insiste pareillement sur les variations leucocytaires dans le cancer du col de l'utérus. Chez 40 malades traitées par le radium ou par les Rayons X, l'auteur note une modification insignifiante des globules rouges et d'hémoglobine. Par contre le nombre des globules blancs augmente très rapidement après l'irradiation. Cette leucocytose s'accompagne de polynucléose. Quelques jours après, la leucopénie fait son apparition et croît progressivement pendant trois semaines encore après l'application. Elle peut atteindre parfois 40 pour 100 et même plus du chiffre normal. Elle s'accompagne d'une lymphopénie absolue ou relative. En cas d'infection, la leucopénie profonde et régulière serait remplacée par des oscillations plus ou moins irrégulières de la courbe leucocytaire. LAVEDAN (1932) étudie les modifications du sang chez les femmes traitées du cancer du col de l'utérus par les Rayons X. L'auteur se propose de préciser : 1) les modifications apparaissant entre le début d'une séance de roentgenthérapie et les premières heures qui la suivent; 2) les modifications qui se développent au cours des séances constituant un traitement radiothérapique, et dans les semaines, voire les mois qui suivent. Il pratique des séances quotidiennes de l'irradiation localisée à dose de 1 à 2 H par séance. Les modifications sanguines constatées portent presque uniquement sur les globules blancs. Pendant ou immédiatement après une séance

de roentgenthérapie pénétrante d'une durée moyenne de 60 minutes, la leucopénie apparaît. Elle est due à la baisse de tous les éléments blancs du sang. Les lymphocytes et les petits mononucléaires sont plus particulièrement diminués. Pendant les deux premières heures qui suivent l'irradiation, cette leucopénie s'accroît. Puis elle est suivie d'un retour à l'état normal.

Entre la troisième et la cinquième heure, une leucocytose, presque toujours légère, peut être observée. Cette leucocytose s'accompagne fréquemment d'une polynucléose modérée. Ces modifications s'observent non seulement après la première, mais après la deuxième et la troisième séance d'irradiation. L'auteur note un fait particulier; *la leucopénie serait toujours plus marquée pendant ou après la deuxième séance.*

Les modifications du nombre des globules blancs et de la formule leucocytaire s'atténuent à mesure qu'on répète les séances. L'auteur pense même qu'ultérieurement elles finissent par disparaître.

Les examens hématologiques pratiqués avant, pendant et après un traitement roentgenthérapique montrent que les modifications se portent surtout sur les éléments blancs. La leucopénie progressive débute plus ou moins précocement (au plus tard au début de la 3^e semaine du traitement). Elle est susceptible d'atteindre la moitié du nombre des globules blancs. Cette leucopénie est due à la diminution de tous les éléments blancs du sang. Le nombre des monocytes

et des petits mononucléaires est plus particulièrement faible, d'où résulte une polynucléose le plus souvent relative. Dans certains cas, le nombre des monocytes reste stable ou augmente d'où une monocytose relative ou réelle. Ces modifications persistent en général pendant toute la durée de la période d'irradiation. Le retour à l'état normal s'observe le plus souvent un mois après le traitement.

Au cours du traitement par le Rayons X ou par le radium des malades atteints du sarcome ou du carcinome, PHILLIPS (1933) n'observe aucune modification leucocytaire. Les résultats des recherches de l'auteur lui font penser que même les doses importantes de radiation ne provoquent aucun changement caractéristique du tableau sanguin.

*
**

Nous avons vu combien les modifications leucocytaires varient au cours de la radiothérapie. Dans les services hospitaliers, nous avons eu l'occasion de suivre 8 malades atteints du cancer et traités par la radiothérapie.

Les modifications leucocytaires multiples furent constatées pendant le traitement. L'étude de la courbe des variations des leucocytes dans le sang, nous a paru en particulier des plus instructives.

Les conclusions suivantes peuvent être tirées des observations de ces 8 cas :

Aucune uniformité n'existe dans le mode de réaction leucocytaire au cours de la radiothérapie du can-

cer. Le nombre des globules blancs diminue le plus souvent pendant le traitement roentgenthérapique. La courbe décroît d'abord lentement puis la chute s'accroît. Dans le cas de M. P. J. (obs. 1) les leucocytes se maintiennent à 8.400 après 8 séances quotidiennes de radiothérapie à dose de 100 r par jour. Après 2 séances, le nombre est encore satisfaisant (6.900). Trois séances nouvelles provoquent une chute considérable. Une leucopénie très prononcée (2.400) apparaît et le malade succombe quelques jours après.

La leucopénie régresse en général rapidement à condition de suspendre la radiothérapie pendant trois ou quatre semaines. Dans le cas de Mme F. (obs. III) et de Mme M. Henr. (obs. IV) la suspension des séances pendant 4 semaines fait passer le nombre des leucocytes de 3.000 à 5.600 dans le premier cas, et de 2.200 à 6.900 dans le second. Quelques séances espacées et rares n'influent pas pratiquement sur la régénération leucocytaire.

Quant à la formule leucocytaire, elle est extrêmement variable pendant la radiothérapie. L'aspect le plus habituel est la polynucléose neutrophile relative et la lymphopénie (cas de M. P. J., M. Ber. Ch., Mme M. Henr. M. Cur. L.)

Les modifications leucocytaires pendant le traitement radiothérapique du cancer fournissent-elles des **indications pronostiques** pour cette maladie ?

Tous les auteurs sont d'accord pour réclamer l'examen hématologique au cours de la radiothérapie des

cancers. Mais chacun voit dans les modifications un élément de pronostic différent. Il y a lieu d'envisager deux types de variations leucocytaires au cours de la radiothérapie des cancers : type favorable et type défavorable.

Les éléments du *type favorable* cités par les auteurs sont :

La leucocytose moyenne, stable ou en décroissance et une polynucléose de 70 pour 100 (ROUSSY, LABORDE, LEROUX et PEYRE).

Une absence de leucocytose ou une leucocytose faible suivie de leucopénie modérée et persistante avec déviation à droite de la formule d'ARNETH (MOUQUIN).

Une augmentation des éosinophiles (MASIERI, SIEGEL, PATTI).

Une augmentation des formes de transition (MASIERI).

La disparition rapide des modifications observées au cours de la radiothérapie (RUD).

Une lymphocytose importante (de 40 à 50 %) qui apparaît plusieurs semaines ou plusieurs mois après le traitement (LAVEDAN).

Les éléments défavorables, sont :

Une hyperleucocytose pouvant atteindre 100.000 et voisinant avec les chutes leucocytaires et une éosinophilie rare et fugace (ROUSSY, LABORDE, LEROUX et PEYRE).

Une leucopénie progressive et considérable (au-dessous de 2.000) ou une hyperleucocytose quelle que soit sa date d'apparition (MOUQUIN).

Une hyperleucocytose à polynucléaires (traduisant une infection et par là une inefficacité du traitement) (LAVEDAN, RUD).

Une lymphopénie absolue et persistante (ZUMPE).

Une leucopénie persistante (SIEGEL, BORMAN).

Une disparition des éosinophiles (PATTI).

Une monocytose élevée (MAYNCORD et PINEY).

Chez les malades, dont l'évolution clinique de la maladie fut défavorable, nous avons constaté pendant la radiothérapie, tantôt une diminution progressive de la polynucléose neutrophile élevée (obs. I), tantôt une augmentation considérable de celle-ci (obs. V). Dans aucun cas les éosinophiles n'ont subi de modifications notables. Aussi bien dans les cas favorables que non une lymphopénie prononcée est observée. La présence des formes de transition dans le sang n'a pas une signification absolue. Elles font leur apparition dans la circulation en cas d'aggravation de la maladie (obs. III et obs. V). Mais leur pourcentage augmente aussi dans les cas où le tableau clinique s'améliore notablement (Obs. VIII).

Aussi il est impossible de tirer des modifications leucocytaires des conclusions pronostiques fermes. L'examen des courbes des variations leucocytaires établies pendant la radiothérapie peut cependant fournir quelques indications pronostiques utiles. Une leucopénie prononcée et stable (cas de M. BER. Ch. obs. II) semble être un élément de mauvais pronostic. Une leucocytose élevée et persistante ne paraît non plus

de bon augure (cas de Cur. L. obs. V). Par contre, une leucopénie modérée sans grande variation (cas de Mme B. Mar. obs. VI et M. L. L. obs. VII), coïnciderait plutôt avec une évolution clinique favorable. Notons encore que l'amélioration de l'image sanguine ne coïncide pas toujours avec l'évolution heureuse de la maladie (cas de Mme F. obs. III).

Variations leucocytaires au cours de la radiothérapie de la leucémie myéloïde.

La leucémie myéloïde fut une des premières affections traitées par les Rayons X. Les observations à ce sujet furent publiées par SENN de Chicago (1903); mais c'est une étude, sans examen hématologique complet. La seule indication des doses est celle de la durée de l'irradiation. BRYAUT et CRANE (1904) associèrent à la radiothérapie, l'injection de l'arsenic et attribuèrent tous les résultats obtenus à ce dernier médicament. L'étude de BROW (1904) fut plus approfondie.

Les publications d'AUBERTIN et BEAUJARD (1904) apportent au problème beaucoup de précisions. Ils remarquent que dans la leucémie myélogène la radiothérapie de la région splénique produit des réactions presque immédiates. Chaque séance est suivie d'une augmentation brusque et souvent considérable des globules blancs; ensuite leur taux baisse lente-

ment et progressivement jusqu'au-dessous du chiffre primitif. Cette leucocytose est constituée surtout par une augmentation du nombre des polynucléaires. Dans les premières séances l'hyperleucocytose est presque immédiate, puis au fur et à mesure de « l'accoutumance de l'organisme » elle devient de plus en plus tardive. A partir d'une certaine quantité de rayons absorbés, l'augmentation devient très peu marquée, et la diminution définitive est seule appréciable. Les auteurs insistent sur le fait que ce sont là les premières modifications objectives de l'amélioration par la radiothérapie.

Les travaux ultérieurs de HERZ, de GERBER, de HOLZKENECHT, de ACUNA apportent la confirmation à ces faits. Ainsi la poussée polynucléaire immédiate après la séance de radiothérapie des leucémiques se fait de la même façon que chez les animaux irradiés expérimentalement.

La formule sanguine subit pareillement une modification par les traitements radiothérapiques des leucémies myéloïdes. AUBERTIN et BEAUJARD insistent sur le fait que l'amélioration de l'état leucocytaire est d'abord qualitative. Le nombre des globules diminue secondairement.

Les polynucléaires neutrophiles sont considérés comme des éléments les plus résistants. HEINECKE (1904) l'avait déjà observé au cours de ses travaux expérimentaux et BEAUJARD dans sa thèse signale que, dans la leucémie traitée, les granulations neutrophiles sont relativement peu touchées. ARNETH

observe qu'en même temps que la diminution totale du nombre des globules blancs, on trouve une augmentation relative des polynucléaires neutrophiles, passant dans certains cas de 50 % à 80 %.

Les éosinophiles sont plus sensibles que les neutrophiles. Cependant leur résistance dans la leucémie est plus grande que ne le signale HEINECKE dans son étude expérimentale. Après irradiation des animaux sains cet auteur constate une disparition très rapide et totale des éosinophiles. En clinique, BOZZOLO est un des premiers à observer le même effet se produire chez des leucémiques après les séances de radiothérapie. La diminution des éosinophiles est pour ARNETH tardive et partielle. Leur pourcentage n'atteint son minimum que lorsque les leucocytoses, après avoir atteint leur chiffre le plus bas, recommencent déjà à augmenter. BEAUJARD (1905) observe dans certains éosinophiles les granulations s'altérer et prendre la teinte amphophile; dans certains autres, les granulations sont encore plus atteintes et deviennent confluentes; le corps cellulaire alors apparaît rempli d'une masse homogène réfringente, nettement acidophile.

Les mastzellen subissent pareillement des modifications. BEAUJARD (1905) note que leurs granulations se raréfient, deviennent plus volumineuses et se colorent en marron par le bleu polychrome. VON TABORA (1905) tire un élément de pronostic de ces altérations faciles des mastzellen. Pour lui les leucémies riches en polynucléaires basophiles seront très favorablement influencées par les Rayons X.

Par contre JOACHIM et KURPUJWEIT (1904) et ARNETH considèrent les mastzellen comme étant encore plus résistants que les neutrophiles. Ils signalent d'abord une augmentation des basophiles après la séance de la radiothérapie. Plus tard le chiffre baisse lentement et n'atteint son minimum que lorsque la leucocytose recommence à augmenter. Les lymphocytes subissent une diminution progressive pour ARNETH. Mais au moment où le nombre des leucocytes est à son minimum, une nouvelle poussée leucocytaire se produit de sorte que, le nombre primitif peut être dépassé. JOACHIM et KURPUJWEIT observent d'abord une augmentation des lymphocytes et des grands mononucléaires, puis une diminution extrêmement lente de ces éléments.

Jusqu'en 1907 les leucémies ont été traitées par des Rayons X de grande longueur d'onde. A partir de cette date les rayons pénétrants sont utilisés. Les modifications sanguines sont du même ordre que celles observées par des expérimentateurs, qui se servaient des rayons pénétrants (travaux de LACASSAGNE et LEVEDAN).

Les modifications sanguines causées par les rayons pénétrants, selon SABRAZÈS, sont les suivantes : après chaque séance le nombre des globules blancs baisse immédiatement. Cette leucopénie est de très courte durée et peut passer inaperçue si elle n'est pas recherchée aussitôt. Elle est suivie d'une leucocytose polynucléaire non moins fugace. Vers le 2^e jour, une petite poussée de leucocytose peut être notée après

quoi la baisse des globules blancs se précipite. La chute considérable peut se produire après la première irradiation; plus souvent elle ne fait son apparition qu'à la fin de la série de 3 irradiations. La diminution des globules blancs est tout d'abord globale, puis elle porte essentiellement sur les myéloblastes et les myélocytes; dès lors le pourcentage des polynucléaires augmente. Après un certain nombre d'irradiations, les éléments jeunes (hémocytoblastes, myéloblastes, myélocytes) diminuent dans le sang et finissent par disparaître. Cependant il est exceptionnel que les myélocytes disparaissent totalement. Les lymphocytes et les monocytes sont fort peu nombreux dans le sang des leucémiques. Leur nombre fléchit d'abord puis remonte très notablement. Les polynucléaires neutrophiles persistent dans leur pourcentage. Les éosinophiles se retrouvent pendant longtemps à un taux assez élevé dans la formule leucocytaire. Les mastzellen restent souvent très nombreux.

*
**

Nous avons observé chez nos malades les faits suivants. Lorsque la radiothérapie est efficace, l'action de celle-ci se porte surtout sur les éléments jeunes (les myélocytes, les métamyélocytes) (obs. IX et X). Dès lors le nombre relatif des polynucléaires augmente. Le pourcentage des éosinophiles peut prendre une proportion très élevée (obs. IX). Les lymphocytes sont toujours peu nombreux pendant le trai-

tement. Les moyens et les grands polynucléaires augmentent à mesure que la formule sanguine se rapproche de la normale. Les formes de transition sont plus résistantes; elles persistent jusqu'à la fin de la série du traitement. Une forte poussée leucocytaire peut-être constatée après quelques séances de radiothérapie généralisée à large champ (obs. IX). Elle se fait aux dépens des polynucléaires neutrophiles. La poussée est fugace et après quelques jours le nombre des globules blancs fait une chute considérable (de 328.000 à 46.500).

Facteurs techniques et biologiques qui agissent sur la leucopénie.

La radioleucopénie se produit au cours de toutes les affections traitées. Elle se voit dans le cancer (obs. I, II, III, IV, VI, VIII), la lymphogranulomatose maligne (obs. XI et XII), l'eczéma (obs. XVI), l'asthme (obs. XIII), l'acné (obs. XVII), le syndrome angineux (obs. XIV). Mais les variations ne sont pas identiques dans tous les cas envisagés. La leucopénie est tantôt précoce (obs. VI), tantôt plus tardive (obs. XIII). Elle peut être modérée (obs. XVII) ou plus prononcée (obs. II et IV).

En effet, la leucopénie est une fonction de plusieurs facteurs, d'importance très inégale. Il y a lieu d'envisager :

- 1) L'étendue de la surface d'irradiation,
- 2) La longueur d'onde du rayonnement,
- 3) La quantité des rayons absorbés,
- 4) La région irradiée.
- 5) Le fractionnement de la dose d'irradiation et la fréquence des séances.
- 6) Les facteurs biologiques.

1) *L'étendue de la surface d'irradiation.* — La plupart des expérimentateurs ont pratiqué l'irradiation totale des petits animaux et ils ont obtenu une destruction considérable du système sanguiformateur. AUBERTIN et BEAUJARD (1905) furent les premiers à signaler l'importance de la surface irradiée. Ils ont pratiqué une irradiation totale puis partielle, limitée à un seul fémur. Dans les deux cas, les modifications leucocytaires produites sont du même ordre, mais le degré diffère. En clinique, l'irradiation à grand champ des leucémiques est souvent plus efficace que la radiothérapie localisée. Dans le cas de Mme Des. obs. IX), 9 séances de radiothérapie bi-hebdomadaire localisée sur la région splénique, totalisant la dose de 1950 r en un mois, n'ont baissé le nombre des globules blancs que de 525.600 à 372.000. Une irradiation en 2 fois de la moitié de la surface corporelle à dose de 12 r chaque fois, provoqua une chute leucocytaire considérable (de 372.000 à 124.000). Les recherches expérimentales de VALLEBONA et CAPOCACCIA (1930) confirment l'importance de ce facteur. La destruction des organes hémapoïétiques se-

rait d'autant plus grande, que les champs d'irradiation sont plus larges.

2) *La longueur d'onde du rayonnement* est aussi un facteur à considérer. Certes « les rayons durs utilisés dans la radiothérapie pénétrante n'ont pas une action hématologique très différente de celle des rayons mous » (Mouquin 1923). Cependant l'usage des rayons pénétrants montre une action plus rapide et peut-être plus brutale sur les leucocytes.

Dans le cas de M. Gant. G. (obs. XI), cette action est particulièrement frappante. Le malade a suivi pendant plusieurs mois un traitement radiothérapique (des séances alternantes et combinées de rayons X superficiels et pénétrants). Le 10 décembre 1935, le nombre des leucocytes tombe à 3000. La suppression de la radiothérapie pendant 18 jours n'a pas aidé au rétablissement leucocytaire. Leur nombre reste toujours faible (2.700). L'état du malade exigeait la continuation du traitement. Il a été décidé de faire des séances hebdomadaires de radiothérapie superficielle sur l'adénopathie axillaire gauche. Or malgré la leucopénie très prononcée, malgré la radiothérapie superficielle à dose de 200 r, la courbe leucocytaire croît régulièrement et en 6 semaines le nombre des globules blancs atteint 6.150. Une seule séance de radiothérapie pénétrante (sous tension de 250 kv) à la dose de 200 r (mesuré à la peau) suffit pour produire la baisse qui persiste et s'accroît les jours suivants.

3) *La quantité des rayons* absorbés par le sang et les organes hématopoiétiques est un facteur primordial de la baisse leucocytaire. Les modifications hémato-logiques dépendent des altérations causées par les Rayons X dans les tissus profonds. Cependant, en clinique il est très difficile de mesurer exactement la quantité de rayons absorbés par le système sanguin. Pratiquement, on est ramener à l'étude des deux facteurs précédents qui précisément contribuent à augmenter la dose absorbée par les organes profonds.

4) *La région irradiée.* Les variations leucocytaires ne sont pas les mêmes selon les parties du corps irradiées. Les effets obtenus par l'irradiation de la région splénique dans la leucémie myéloïde, sont particulièrement démonstratifs.

L'irradiation des régions inguinales et axillaires peut avoir une répercussion très rapide sur la courbe leucocytaires. (Le cas de Soy. Cl. obs. XII).

Les épiphyses des os longs et le sternum sont pareillement des zones privilégiées. Milani (1922) utilisa les petites irradiations répétées des épiphyses des os longs dans les affections qui s'accompagnent d'une leucopénie (fièvre typhoïde) et réalisa une leucocytose stable pendant quelques jours.

ZUMPE en 1921 insista sur l'importance de ce facteur. Il considère que l'irradiation des territoires riches en vaisseaux et en tissus myéloïdes et lymphoïdes retentit très rapidement sur le nombre des

leucocytes sanguins. D'après lui la leucopénie est maximum en cas de l'irradiation du bassin, moins marquée en cas de l'irradiation de la poitrine et minimum en cas de l'irradiation du cou, de la tête et des extrémités.

5° *Le fractionnement de la dose et la fréquence des irradiations* sont des facteurs qui ont certainement un grand intérêt clinique. MOUQUIN (1923) insiste sur le fait que les traitements par séances de plusieurs heures amènent d'importantes modifications sanguines. Tandis que la thérapeutique par petites séances multipliées et rapprochées modifie très discrètement le pourcentage des éléments du sang.

L'étude expérimentale faite par DUCUNG, MARQUÈS et Mlle MILESKY (1935) confirme l'importance de ce facteur. Deux chiens ont reçu approximativement la même dose : l'un 1.425 r, l'autre 1.500 r. Le premier chien recevant la dose quotidienne de 25 ou 50 r; le second chien étant irradié à dose de 100 r par jour. Or chez l'animal qui a reçu la dose étalée, la baisse leucocytaire est progressive et peu intense; le 40^e jour, le nombre des leucocytes est de 1000. La leucopénie chez l'autre évolue très brutalement et rapidement : le quatorzième jour, il n'y a que 50 leucocytes par mmc. Il semble que le fractionnement de la dose et l'espacement des séances permettent, entre deux irradiations la récupération de la fonction hématopoïétique perturbée.

6) *Les facteurs biologiques* ne sont point à négliger. La réaction du système sanguin d'un sujet n'est pas identique à celle d'un autre. Comme pour la peau, les modifications sanguines ne se produisent pas avec les mêmes doses des Rayons X chez tous les sujets. Quelques séances de radiothérapie généralisée à grand champ suffisent pour causer une leucopénie de 3.600 chez Mme B. M. (obs. VI). Chez B. Aug. (obs. XIII) la leucopénie n'apparaît qu'après des irradiations nombreuses.

L'usage des Rayons X conduit au bout d'un certain temps à une résistance plus grande de la part du tissu sanguin (AUBERTIN et BEAUJARD).

Le rôle de l'affection traitée intervient pareillement. Dans la leucémie myéloïde le sang réagit à des doses relativement faibles. Dans la leucémie lymphoïde cette réaction est moins sensible.

Les cancers étaient toujours considérés comme des affections qui n'influencent pas le système hémopoïétique et la composition du sang; toute modification de la formule sanguine relève d'une complication (RENAUD, LAVEDAN).

Cependant, PARR (1927) signale des modifications sanguines propres aux cancers. Il décrit, à part d'une anémie, une leucocytose légère sans neutrophilie marquée, une augmentation fréquente du nombre des monocytes et la présence de quelques cellules de Rieder et de rares cellules du Türk.

Tous les facteurs agissent simultanément sur le malade qui suit le traitement radiothérapique et modi-

fient l'aspect de la courbe leucocytaire chez celui-ci. C'est la prédominance du tel ou tel facteur, qui fait qu'« un même malade réagit par des modifications sanguines différentes à une même dose appliquée sur la même région ». (MOUQUIN, 1923).

En plus, la courbe peut subir des variations qui ne sont pas dues à l'action des Rayons X. La digestion, la stase sanguine influencent la répartition des leucocytes et modifient les résultats de l'examen hématologique. La température dans la salle de radiothérapie peut avoir aussi une action non négligeable sur le nombre des globules blancs dans le sang périphérique. MAY (1923) insiste dans sa thèse sur la possibilité des variations brusques de la formule sanguine sous certaines influences physiologiques.

Les causes pathologiques sont encore plus importantes. ZUMPE (1921) avait noté le rôle des maladies concomittentes et en particulier celui de la tuberculose et de la syphilis. Une infection générale ou locale (avec suppuration) cause une modification sanguine importante.

Dans l'interprétation de la courbe leucocytaire chez les sujets qui suivent la radiothérapie il est indispensable de reconnaître les effets de ces facteurs surajoutés et de ne prendre en considération que les modifications causées par les Rayons X.

*
**

L'étude clinique des variations leucocytaires au cours des traitements radiothérapiques des différentes

affections montre leur action constante sur les globules blancs du sang. Les modifications leucocytaires pendant la radiothérapie sont encore plus variables qu'en expérimentation. Toutes les phases de la variation leucocytaire constatées chez les animaux peuvent être observées chez les malades soumis à la radiothérapie. Mais tandis que la diminution leucocytaire immédiate et l'hyperleucocytose passagère sont fugaces et échappent facilement à l'observateur, la leucopénie progressive est la plus stable et la plus caractéristique de l'action des Rayons X.

La maladie traitée intervient pour une certaine part dans le mode de la réaction sanguine (p. ex. obs. V), mais dans la grande majorité des cas certains caractères spécifiques aux Rayons X apparaissent pendant la radiothérapie. Ces caractères sont la leucopénie, la polynucléose neutrophile relative, la lymphopénie. Un grand nombre de facteurs techniques et biologiques intervient dans la production de la leucopénie.

La réparation sanguine de même, est une fonction de plusieurs conditions. En général, la leucopénie est réparée dans 3 ou 4 semaines (obs. III et IV). La régénération peut se faire parfois très rapidement, dans l'espace d'une semaine à 10 jours (obs. XII, XVII).

Les variations leucocytaires ne fournissent pas d'indications pronostiques fermes dans les cancers. Cependant elles peuvent donner quelques renseignements à ce sujet :

Chaque fois que l'organisme est incapable de réparer l'équilibre leucocytaire rompu par les Rayons X, une évolution fâcheuse de la maladie est à craindre.

L'examen hématologique systématique s'impose. Il renseigne sur l'importance des réactions dans l'organisme et fournit des directives pour la conduite thérapeutique. Chaque fois que le taux leucocytaire tombe à 3.000, une suspension de la radiothérapie doit être envisagée. La continuation du traitement est subordonnée à la justification du risque imposé par l'obligation d'agir dans une situation grave et à la réparation sanguine sous l'influence de l'interruption de la radiothérapie.

TROISIEME PARTIE

CONSIDERATIONS SUR LE MECANISME DES VARIATIONS LEUCOCYTAIRES

Les études expérimentales et cliniques mettent facilement en évidence les variations leucocytaires produites par les Rayons X. Le mécanisme de cette action est beaucoup plus difficile à déterminer. Quels sont les éléments sanguins atteints, où se passe la destruction des cellules, comment agissent les Rayons X ? Tels sont les problèmes complexes discutés.

La leucopénie précoce et l'hyperleucocytose sont considérés comme des phénomènes réactionnels. La plupart d'auteurs admettent cette conception. Le mécanisme de la leucopénie progressive est par contre très discuté.

1. LE MECANISME DE LA LEUCOPÉNIE PRÉCOCE.

SCHLEIP et HILDERBRANDT estiment que la leucopénie immédiate et fugace est due à une répartition inégale des leucocytes dans le territoire vasculaire. Mlle GIRAUD, GIRAND et PARÈS (1921) confirment cette

opinion et précisent la cause de cette répartition inégale. Pour ces auteurs, la leucopénie brusque et fugitive du début doit être considérée comme un *phénomène de choc*.

L'irradiation de l'organisme par les Rayons X produirait une véritable crise sanguine analogue à un choc protéique. Il en résulte une diminution des leucocytes dans le sang périphérique. Les leucocytes s'accumulent momentanément dans certains territoires et particulièrement dans les territoires profonds. Ce phénomène est une conséquence de l'action vaso-motrice.

Il ne s'agirait donc, que d'une leucopénie apparente. La plupart d'auteurs sont d'accord sur ce point. Cependant LACASSAGNE et LAVEDAN, en présence des lésions extrêmement précoces des organes lymphoïdes, se demandent si la lymphopénie précoce ne serait pas en rapport avec la destruction de ces organes.

2. LE MÉCANISME DE LA LEUCOCYTOSE.

L'hyperleucocytose qui succède à la leucopénie, est un phénomène réactionnel. Les leucocytes accumulés dans les territoires profonds retournent en grand nombre dans la circulation générale. AUBERTIN et BEAUJARD signalent une véritable émigration des leucocytes; ceux-ci quittent les organes hématopoïétiques et passent en grand nombre dans le sang circulant. L'hyperfonctionnement du tissu myéloïde cons-

taté par les mêmes auteurs, peut intervenir aussi dans la production de cette hyperleucocytose.

JOLLY admet en plus « que les produits de destruction résorbés rapidement dans la circulation générale exercent sur les leucocytes mûrs de la moelle une influence excitante et les attirent ».

Enfin, WESTMAN pense que les toxines cancéreuses libérées par l'irradiation des tumeurs malignes peuvent avoir un rôle important dans la production de la leucocytose.

3. LE MÉCANISME DE LA RADIOLEUCOPÉNIE PROGRESSIVE.

Une diminution des leucocytes sanguins peut être *apparente* ou *réelle*.

La leucopénie est *apparente* lorsqu'il y a une *répartition inégale* des leucocytes dans le sang périphérique et dans le sang des viscères. MOUQUIN, attribue à ce facteur un rôle important dans la production de la leucopénie. Il s'appuie sur des constatations histologiques. SCHOLTZ déjà en 1902 signalait dans une étude anatomo-pathologique, l'importance du nombre des leucocytes qui sont attirés autour de la tumeur irradiée; il notait : « si à la suite d'une irradiation très forte, la dégénérescence cellulaire est très prononcée, les leucocytes s'y dirigent en masse, et aident à la destruction complète du tissu altéré. »

La leucocémie est par contre *réelle* lorsqu'il y a une *augmentation de destruction des leucocytes* ou une *modification dans la production de ces éléments*.

Pour plusieurs auteurs, les Rayons X augmentent la *destruction des leucocytes*. Pour les uns, cette destruction se passe dans les organes hémopoïétiques, pour les autres, dans le sang circulant.

1° *La destruction des globules blancs dans le sang circulant*. Cette conception est fondée sur : 1) la constatation dans le sang des lésions nucléaires et protoplasmiques des globules blancs corculants; 2) l'absence de lésions des organes hémopoïétiques tandis que la leucopénie devient prononcée; 3) la coexistence d'une leucopénie avec un nombre d'hématies normales, fait difficilement explicable si la diminution des globules blancs est causée par les lésions des organes hémopoïétiques.

HELBER et LINER ont observé chez les animaux, la leucopénie avec présence des éléments dégénératifs dans le sang tandis que dans la rate et dans la moelle osseuse les cellules sont encore nombreuses et se colorent bien dans les préparations histologiques. Ils soutiennent l'hypothèse de la destruction leucocytaire dans le sang circulant. Les lésions des organes hémopoïétiques seraient secondaires à la mise en liberté des produits toxiques par les leucocytes détruits.

AUBERTIN et BEAUJARD constatent après l'irradiation, la présence dans le sang de mononucléaires et de polynucléaires en état de dégénérescence. L'hyperactivité médullaire se traduit par la présence des éléments granuleux, éosinophiles et mastzellen en grand nombre. L'étude histologique de la moelle os-

seuse confirme cette hyperactivité. Les auteurs concluent que la leucopénie n'est pas due à la dégénérescence du tissu lymphoïde ni à celle du tissu myéloïde. La leucopénie se produit malgré un hyperfonctionnement considérable de la moelle osseuse. « Dans ces conditions la baisse leucocytaire est due à une destruction des leucocytes dans tout l'organisme, et non pas seulement au sein des organes hématopoiétiques; mais c'est au sein de l'organe hémolytique par excellence qu'elle s'achève puisque c'est dans la pulpe splénique que l'on retrouve les débris leucocytaires ». Ils ne nient pas l'existence d'une leucopénie par destruction des organes hémopoiétiques telle que l'a décrite HEINECKE, et distinguent deux formes de diminution leucocytaires. La première, *leucopénie par insuffisance formatrice*, est consécutive à l'irradiation des doses massives. La seconde, *leucopénie par hyperdestruction*, plus fréquente, est produite par la destruction des leucocytes dans tout l'organisme.

2° *Les destructions des globules blancs dans les organes hémopoiétiques.* Cette conception, s'appuie sur l'argument suivant : les organes sanguiformateurs des animaux irradiés expérimentalement présentent à l'examen anatomique des lésions prononcées.

HEINECKE à la suite de ses travaux sur les organes hématopoiétiques des animaux irradiés soutient que la leucopénie consécutive aux Rayons X est due à la destruction des éléments blancs dans les organes sanguiformateurs et tout particulièrement dans les organes lymphoïdes.

Une thèse analogue est soutenue par MILCHNER et MOSSE, cependant avec cette différence que l'action destructive serait identique pour le tissu lymphoïde et pour le tissu myéloïde.

OLLINO pense que la leucopénie est due à une destruction des éléments blancs dans les organes hématopoiétiques.

REGAUD et CRÉMIEN observent dans le thymus du chat irradié, les lymphocytes devenir de plus en plus réfractaires aux rayons à mesure que ceux-ci s'éloignent de leur lieu d'origine, c'est-à-dire de la zone corticale. Il en résulte que les globules blancs sont d'autant plus sensibles qu'ils sont moins différenciés.

JOLLY et LACASSAGNE publient une étude critique de la théorie défendue par HELBER et LINER. 1° Dans le sang prélevé des animaux irradiés ils ne constatent aucune anomalie des leucocytes, tandis que l'animal succombe avec le sang pour ainsi dire privé de globules blancs. 2° Les irradiations à doses massives des leucocytes conservés dans un tube à la glacière n'influent non plus sur leur vitalité. 3° Enfin après une irradiation, les expérimentateurs recueillent le sang le lendemain, 2 jours et 3 jours après et ils constatent que les leucocytes se maintiennent vivants pendant le délai normal. Cette constatation exclut l'idée de la présence dans le milieu sanguin d'un produit cytotoxique.

LACASSAGNE et LAVEDAN après avoir étudié les modifications sanguines et l'évolution des lésions des organes sanguiformateurs, soulignent le parallélisme

existant entre les modifications dans le sang et les lésions du tissu hématopoïétique. Pour ces auteurs, *la leucopénie serait due uniquement à la destruction des cellules jeunes de la lignée blanche.*

Notons que certains auteurs considèrent les Rayons X comme agents modificateurs de la division cellulaire.

PATRICELLI, ROSENTHAL et ARNETH pensent que les Rayons X n'auraient pas une action destructive, mais seulement une *action inhibitrice* sur le fonctionnement du tissu leucopoïétique avec diminution de la production des globules blancs.

Cox, plus récemment insiste sur le rôle d'inhibition des Rayons X sur la division mitotique des cellules. Il précise qu'avec une dose donnée de rayons X, la diminution du nombre des mitoses est plus marquée pour une irradiation intense et courte que pour une irradiation faible et longue.

Par contre, AUBERTIN et BEAUJARD signalent *l'action stimulante* des Rayons X sur la maturation des cellules jeunes de la moelle osseuse.

ISAACS affirme aussi que l'irradiation à faible ou forte dose a une action stimulante de la division ou de la maturation normale des cellules vivantes génératrices du sang. De ce fait, le vieillissement cellulaire sera rapide et la mort surviendra précocement.

Et il note qu'il n'y a aucune action nécrotique toxique des Rayons X employés à doses thérapeutiques.



Les recherches récentes semblent donc apporter des preuves suffisamment convaincantes pour admettre que la leucopénie est consécutive à une destruction des éléments jeunes dans les organes hématopoïétiques. Un autre problème se pose : *Comment les Rayons X agissent sur les cellules de la ligne blanche ?* S'agirait-il d'une action directe des rayons sur les cellules ou d'une *action indirecte*.

Plusieurs auteurs envisagent cette action *comme indirecte* et font intervenir le rôle des substances chimiques.

KIENBÖCK envisage l'hypothèse que sous l'influence des rayons X il se produit dans la peau une toxine qui peut être transportée par le sang aux points de moindre résistance (le tissu lymphoïde en particulier).

LINSER et HELBER injectent du sérum d'animaux irradiés à des animaux neufs et constatent une leucopénie. CURSCHMANN et GAUPP obtiennent des résultats analogues avec le sérum des leucémiques traités par les Rayons X.

Mais une objection pourrait être faite à ces travaux : la leucopénie peut se produire par l'injection des protéines et du sérum des sujets sains. En effet, les travaux de KLIENBERGER et ZOEPLITZ démontrent que l'injection du sérum d'individus non irradiés produit les mêmes effets que l'injection de sérum d'individus traités par les rayons.

Des faits plus intéressants sont publiées par RUD-

BERG. L'auteur injecte dans le péritoine de lapins neufs le sang de lapins fortement irradiés et sacrifiés aussitôt après l'irradiation. Il observe chez le lapin inoculé des destructions des lymphocytes dans l'appendice et dans les centres germinatifs des ganglions mésentériques. Cependant l'auteur pense que cette action leucolytique du sérum n'a qu'un rôle adjuvant; il accorde le rôle principal à l'action directe des Rayons X.

FRAENKEL et NITSIEWITSH pratiquent une dérivation de la circulation de la veine jugulaire, chez les chiens porteurs de sarcomes. Ils irradient seulement le sang qui passe dans cette dérivation et obtiennent la régression de la tumeur. Il faut remarquer cependant que la régression momentanée des tumeurs sarcomateuses peut se produire parfois spontanément. (FERROUX, GAYOT et JOLLY).

Les expériences de SCHWARZ (1903) sur l'œuf de poule servirent de point de départ à la théorie qui attribue le rôle leucolytique à la *choline*. La lécithine soumise à l'action des Rayons X donne naissance à un produit de décomposition, la choline. C'est cette substance qui serait l'agent incriminé de la production de la leucopénie.

Les expériences de WERNER et SCHLACHTA et celles de HOFFMANN et SCHUTZ ont montré l'action particulière des Rayons X sur les lécithines des tissus. Il s'agirait d'un processus d'oxydation de la lécithine avec libération de la choline, celle-ci étant un produit toxique.

WERNER, ASCHER et plus tard DORN ont obtenu au moyen de la choline des lésions des glandes génitales et du tissu lymphoïde, avec une leucopénie accentuée, analogue à celles que produisent les rayons X. Cependant cette analogie est loin d'être aussi parfaite que ne la soutiennent les auteurs. « La leucopénie est peu durable ou nulle : les lésions tissulaires inconstantes, irrégulières et sans spécificité. Il s'agit surtout de nécroses locales et, le plus souvent directement provoquées au point même où l'injection a été faite ». (JOLLY). D'ailleurs les travaux de WERNER et ASCHER ont été sévèrement critiqués par HALBERSTAEDTER et RUTTEN. Après avoir repris les expériences, ces auteurs concluent : 1) qu'il n'y a absolument aucune analogie entre l'action du borate de choline et l'action des Rayons X; 2) que cette substance est même le plus souvent incapable de produire des lésions du tissu lymphoïde et des glandes génitales comparables à celles qu'on observe avec les rayons.

Plus récemment cette théorie a été renouvelée par OPITZ et par d'autres qui attribuent l'action nocive à des *nécrohormones* et *nécrotoxines* mises en liberté par les tissus irradiés.

LOEPER, DEBRAY et TONNET constatent dans le sang, au cours de la radiothérapie des malades atteints du cancer une proportion notable des albumines des tumeurs.

Les expériences de MURPHY, MAISIN et STURNE semblent démontrer que les cellules cancéreuses *in vitro* sont peu sensibles.

*
**

L'importance de l'action indirecte des Rayons X sur les tissus est contestée par plusieurs auteurs.

L'irradiation expérimentale chez les lapins faite par JOLLY et FERROUX a montré que : 1) les organes lymphoïdes abdominaux situés dans le faisceau des rayons présentent des lésions énormes en rapport avec la dose et le temps de latence; 2) les ganglions situés en dehors du faisceau et protégés ne présentent pas de lésions, ou ne présentent que de très légères; 3) les ganglions situés à la limite du faisceau ou en dehors de celui-ci mais non protégés, présentent des lésions nettes et caractéristiques, que les expérimentateurs attribuent au rayonnements diffusés par le corps de l'animal et par les objets sur lesquels il repose.

Ils concluent : « Sans nier absolument l'existence possible d'une action indirecte ou toxique, nous pensons que les résultats de nos expériences ne peuvent absolument pas être expliqués en lui attribuant une part importante. Nos expériences s'expliquent fort bien sans elle, par l'action directe ».

Les recherches de FERROUX, GAYET et JOLLY montrent encore davantage l'importance de l'action directe des Rayons X. Une anastomose carotido-jugulaire est pratiquée entre 2 animaux. L'irradiation pénétrante d'un animal ne cause aucune lésion organique chez l'autre.

LACASSAGNE et GRICOUROFF affirment aussi l'action

directe des rayons X. Ils démontrent que le tissu lymphoïde en survie irradié *in vitro*, présente les mêmes lésions qu'après une irradiation *in vivo*.

Les conceptions modernes de la physique ouvrent la voie aux nouvelles hypothèses sur l'action directe des Rayons X. Le rayonnement est considéré comme formé de projectiles émis par la source. Ces projectiles appelés *quantas* ou *photons* n'ont aucun support matériel et sont uniquement constitués par une certaine quantité d'énergie que se propage en ligne droite avec la vitesse de la lumière. Faire agir les Rayons X sur une cellule, revient donc à la bombarder à l'aide de ces projectiles. Il est évident que tous les *quantas* n'agissent pas. Certains peuvent tomber dans les vacuoles graisseuses ou dans les régions dont la lésion n'est pas vitale. Les autres atteignent dans la cellule une zone sensible et produisent une destruction plus ou moins profonde.

Les expériences de HOLWECK et LACASSAGNE sur la polytomea *Uvella* précisent que chaque partie lésée de la cellule correspond à une atteinte fonctionnelle déterminée. Si la nucléine est lésée, la division se produit une fois, mais les cellules-filles restent stériles. Si le centrosome est atteint, la division ne se produit pas, le protozoaire grossit et meurt en 4 ou 5 jours. Si le centre cinétique est touché, le protozoaire reste immobile ou tourne en rond sur place.

Ces constatations sont d'une grande portée biologique. Il est probable que le même mécanisme intervienne dans le mode de destruction du tissu sanguin.

*
**

Le système nerveux peut aussi être envisagé comme un des facteurs causaux de la radioleucopénie.

FORESTIER dans sa thèse souligne l'importance du système nerveux dans la régularisation et la coordination des éléments figurés du sang. « L'action nerveuse peut être indirecte par intermédiaire de la vaso-motricité, des réservoirs sanguins et de la teneur en eau du sang, où elle peut être directe en agissant immédiatement sur les organes hématopoïétiques »; et il ajoute que « d'une façon générale, le sympathique provoquerait une hyperleucocytose à prédominance polynucléaire et le parasympathique une leucopénie avec prédominance des mononucléaires ».

Les expériences sur les chiens de MONTÉIRO, RODRIGUES, SOUSA PEREIRA et MORAIS précisent l'action du système nerveux végétatif sur le nombre des globules blancs. La section du pneumogastrique cause la leucopénie dans le sang veineux périphérique et central.

L'excitation par le courant faradique du bout périphérique du même nerf, est suivie de leucocytose qui peut atteindre le taux normal et même le dépasser. La section du sympathique détermine une hyperleucocytose et l'excitation de son bout périphérique une leucopénie accentuée.

LERICHE note que l'augmentation du nombre des globules dans les hyperleucocytoses nerveuses, ne

porte pas globalement et proportionnellement sur tous les éléments leucocytaires, mais seulement sur les polynucléaires neutrophiles, avec conservation du nombre des basophiles et des éosinophiles et diminution des lymphocytes et des mononucléaires. Dans un travail récent, DELHERM et BEAU exposent l'action complexe des Rayons X sur le système nerveux végétatif. Il est très probable que le rôle du système sympathico-parasympathique soit important dans la production des variations leucocytaires chez les sujets irradiés.

*
**

Il est difficile à l'heure actuelle d'envisager dans son ensemble le problème complexe du mécanisme de l'action des rayons X sur le tissu sanguin.

On admet actuellement que les irradiations agissent sur les organes hématopoiétiques et non sur les leucocytes adultes. Quant à l'action directe ou indirecte des rayons de Roentgen, il est difficile d'envisager leurs rôles respectifs.

Le rôle de l'action directe des Rayons X semble être prépondérant. Cependant le système nerveux et les substances chimiques diverses mises en liberté sous l'influence des irradiations ont leur part dans le mécanisme de la radioleucopénie.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

Malade de M. le Docteur BARON.

Radiothérapie dirigée par M. le Docteur PORTRET.

M. P... J., 35 ans.

Diagnostic : cancer d'estomac opéré.

Depuis octobre 1934, le malade souffre de douleur intermittente dans l'hypochondre droit avec une irradiation dans la région lombaire. Le maximum d'intensité de la douleur se manifeste 3 à 4 heures après les repas s'accompagnant parfois de vomissement alimentaire non acide.

Après les examens cliniques et radiologiques il a été pratiqué le 14 novembre 1934, la laparatomie qui a décelé un néoplasme gastrique très propagé. Depuis la douleur est devenue plus intense plus continue, moins en rapport avec les repas. Les vomissements sont bilieux, répétés, fétides. Les selles sont noires.

Le pronostic étant fatal, la radiothérapie est pratiquée à titre préventif.

Traitement. Irradiation de la région gastrique par 3 champs paramédiane antérieure gauche, paramédiane postérieure gauche et latérale gauche.

Tension : 290 kv.; distance anticathode-peau, 1 mètre, filtre : 1 mm. Cu. et 2 mm. Al.; fréquence: séances quotidiennes.

Après 8 séances de Rayons X de 100 r chacune du 16 au 25 janvier 1935; l'aspect du sang est le suivant : globules rouges 4.518.000; globules blancs 8.400; hémoglobine 90 %; valeur globulaire 0 %; formule leucocytaire : polynucl., neutroph. 84; éosinoph. 0 %; basoph. 1 %; lymphocytes 1,5 %; moyens mononucl. 2,5 %; grands mononucl. 6,5 %; formes de transition 4,5 %.

Les 26 et 28 janvier 2 séances de radiothérapie à 100 r chacune.

La formule sanguine le 30 janvier 1935 est : gl. rouges 4.572.000; gl. blancs 6.900; hémoglobine 90 %; valeur globulaire 0,9 %; polynucl. neutroph. 80,5 %; éosinoph. 1 %; lymphocytes 3,5 %; moyens nononucl. 2,5 %; grands mononucl. 8 %; formes de transition 3,5 %. 3 séances de radiothérapie le 31 janvier, le 1 et 2 février :

L'état général s'altère, l'asthénie progresse, l'amaigrissement s'accroît et le malade succombe le 13 janvier 1935.

Deux jours avant sa mort (11 février) un examen hématologique était pratiqué : gl. rouges 2.240.000; gl. blancs 2.400; hémoglobine 80 %; valeur globulaire 1,7 %; polynucléaires neutroph. 64 %; lymphocytes 5 %; moyens mononucl. 7 %; grands mononucl. 16 %; formes de transition 8 %.

En résumé, chez ce malade : 1) malgré les grosses doses répétées la leucocytose ne subit au début qu'une baisse relativement faible. Après 10 séances (en 12 jours) il se produit une véritable chute qui malgré la cessation de la radiothérapie atteint un chiffre de 2.400 deux jours avant la mort du malade. 2) L'hyperpolynucléose neutrophile du début subit une régression pour atteindre un chiffre sensiblement normal. Par contre la courbe des mononucléaires monte. 3) Les formes de transition passent en deux semaines de 4,5 % à 8 %.

OBSERVATION II.

Malade de M. le Docteur ABOULKER.

Radiothérapie dirigée par M. le Docteur MAINGOT.

M. Ber... Ch. 51 ans, concierge.

Diagnostic : cancer de l'œsophage avec une grosse adénopathie médiastinale à la hauteur de la crosse de l'aorte.

Le malade suit le traitement par la radiothérapie pénétrante depuis le 31 janvier 1935. Il a reçu depuis par 4 champs cervicaux les doses suivantes :

1^{re} série 4086 r; 2^e série 5.780 r; 3^e série 4.420 r; 4^e série 4.420 r; 5^e série 5.200r.

La dernière séance date du 2 décembre 1935. L'examen du sang du 20 décembre 1935 donne : gl. rouges 3.110.000; gl. blancs 3.600. La maladie continue à progresser et malgré la leucopénie, la radiothérapie palliative fut préconisée. Elle fut pratiquée sous une tension de 260 kv. avec filtration de 1 mm. de Cu. et 2 mm. d'Al. sur les portes cervicales; 2 champs par séance à dose de 200 r. par champ et par séance. La distance anticathode peau : 50 cm. Après 6 séances les 20, 24, 27, 30 décembre le 3 et le 7 janvier 1936 l'aspect du sang est le suivant : gl. rouges 2.460.000; gl. blancs 2.400; polynucl. neutroph. 88 %; grands et moyens mononucl. 8 %; lymphocytes 1 %; formes de transition 3 %.

Quatre séances de rayons X sont faites les 10, 14, 17 et 21 janvier.

La numération globulaire le 21 janvier donne : gl. rouges 3.840.000, gl. blancs 3.300.

Une nouvelle série de 4 séances est pratiquée les 24, 28, 31 janvier et le 4 février. *L'examen du sang du 4 février* fournit : gl. rouges 3.540.000, gl. blancs 2.700.

Les manifestations locales subjectives et objectives s'aggravent, l'état général s'altère, l'amaigrissement progresse. Le 17 février, deux semaines après la dernière séance de radiothérapie (du 4 février) les altérations sanguines ne se repèrent presque pas : gl. rouges 3.900.000; gl. blancs 3.600.

Vers la fin du février une affection pulmonaire se surajoute et emporte le malade le 5 mars 1936.

En résumé, la courbe leucocytaire est régulière, mais la leucopénie est considérable. L'atteinte du tissu sanguin est profonde. La réparation hématologique ne se fait que lentement et partiellement. Le malade succombe d'une affection pulmonaire.

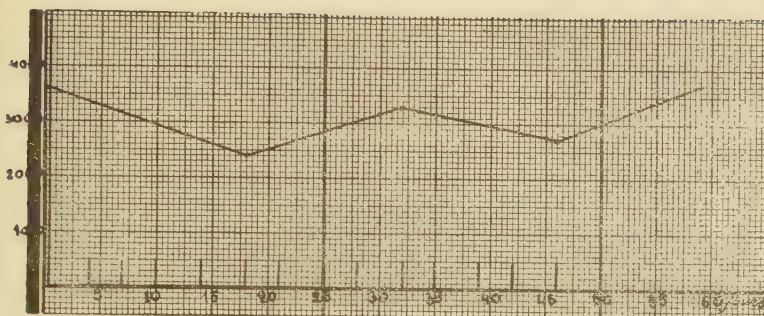


FIG. I. — OBSERVATION II. (cas de M. Ber... Ch.). La variation leucocytaire pendant la radiothérapie du cancer de l'œsophage. Une leucopénie prononcée et persistante.

OBSERVATION III.

Malade de M. le Docteur René BÉNARD.

Radiothérapie dirigée par M. le Docteur PORTRET.

Mme F... 70 ans, sans profession.

Diagnostic : récidue de l'épithélioma du sein gauche opéré le 21 avril 1933.

La région péricicatricielle est rouge, indurée, douloureuse. Une masse indurée et mal limitée est palpable dans le creux axillaire gauche. Un œdème blanc et mou envahit la région et descend sur le membre supérieur gauche. A la palpation il y a une adénopathie axillaire droite et sus-claviculaire gauche. A la base thoracique gauche on note un épanchement pleural. La ponction retire un liquide amicrobien, riche en leucocytes et en cellules épithéliales. L'examen radiologique ne décèle pas de signes de métastase intra-thoracique. Il a été décidé de pratiquer une radiothérapie généralisée, par de larges champs. Le corps est divisé en 8 champs, 4 antérieurs et 4 postérieurs. L'irradiation est pratiquée sous une tension de 290 kv, à une fréquence bi-hebdomadaire, deux champs par séance, à une dose de 15 r. par porte. La distance peau-anticathode est égale à 1 m. 50. Après 13 séances du 17 mai 1935 au 5 juillet, ce qui fait

390 r au total, une numération globulaire est faite le 5 juillet 1935. La formule sanguine est : gl. rouges 4.880.000; gl. blancs 3.000.

Vu cette chute leucocytaire la radiothérapie est suspendue pendant deux semaines. Une nouvelle numération globulaire le 18 juillet donne : gl. rouges 5.800.000; gl. blancs 3.800.

A la suite de cette tendance des globules blancs à remonter, le traitement est repris mais avec des séances plus espacées. Après 5 séances : les 19, 22, 30 juillet et 6 et 10 août, l'aspect du sang le 10 août 1935 est le suivant : gl. rouges 4.520.000; gl. blancs 5.600; polynucléaires neutroph. 70 %; éosinoph. 1 %; lymphocytes 2 %; moyens et grands mononucléaires 21 %; formes de transition 6 %. Malgré cette amélioration sanguine l'état général s'aggrave. Les signes locaux progressent, l'asthénie et l'amaigrissement s'accroissent. Après 3 séances les 13, 17, et le 20 août la radiothérapie est suspendue et dans 1 mois, le 29 septembre, la malade meurt dans un état du cachéxie néoplasique.

En résumé, après 13 séances de radiothérapie le nombre des globules blancs tombe à 3.000. Après la suppression de la Roentgenthérapie pendant 2 semaines les leucocytes remontent à 3.800. Ensuite, la courbe leucocytaire continue rapidement l'ascension et atteint un chiffre presque normal. Cependant cette amélioration sanguine ne va pas de pair avec l'état de la malade. La maladie progresse rapidement et la mort survient.

OBSERVATION IV.

Malade de M. le Docteur MONOD.

Radiothérapie dirigée par M. le Docteur PORTRET.

Mme M. Henr. 36 ans, concierge.

Diagnostic; Epithélioma du sein gauche, opéré en 1931.

Depuis, plusieurs séries de radiothérapies, sont faites en 1932 et 1933 sur les cicatrices et sur les régions axillaires et sus-claviculaires. En mai 1935, les signes de récidence locale apparaissent de nouveau. Une radiothérapie généralisée est essayée sur tout le corps divisé en 8 segments; sous une tension de 290 kv. et avec une intensité de 3 milli-ampères. Les filtres employés sont : 1 mm. de Cu. et 2 mm. d'Al. La distance anticathode-peau est 1,50 m. Deux champs par séance sont irradiés à dose de 15 r par porte et par séance, avec une fréquence de 2 fois par semaine. Du 15 mai au 3 juillet 1935 la malade a reçu la dose totale de 420 r.

La numération globulaire pratiquée le 5 juillet donne : gl. rouges, 4.580.000; gl. blancs 2.200.

Vu cette leucopénie la radiothérapie est suspendue. Le nouvel examen du sang du 16 juillet indique; gl. rouges 4.370.000 gl. blancs 4.600.

Le 24 juillet la radiothérapie est reprise et après 2 séances le 24 et le 30 juillet la formule sanguine du 3 août est la suivante; globules rouges; 3.300.000 gl. blancs 6.900; hémoglobine 70 %; polynucléaires neutr. 83 % eosinoph. 1 % basoph. 3 % grands et moyens mononucl. 13 %.

Les séances de la Roentgenthérapie ont été continuées avec la même fréquence, les 10, 14, 17, 21 et 24 août.

L'examen du sang le 28 août donne : gl. rouges 4.580.000; gl. blancs 4.500 hémoglobine 70 %; polynucléaires neutroph. 69 %; éosinoph. 5 %; grands et moyens mononucléaires 17 %; lymphocytes 9 %.

Le traitement est poursuivi pendant 3 semaines encore, après quoi la malade fut perdue de vue.

En résumé, cette observation est démonstrative pour l'action spécifique des rayons X sur les globules blancs. Après une longue série de séances, le nombre des leucocytes tombe à 2.200. La suspension de la radiothérapie fait monter ce nombre de 2.200

à 4.600 en 10 jours. La courbe leucocytaire continue ensuite à s'élever progressivement jusqu'à 6.900.

6 séances de la radiothérapie ont suffi pour provoquer une nouvelle chute de 6.900 à 4.500.

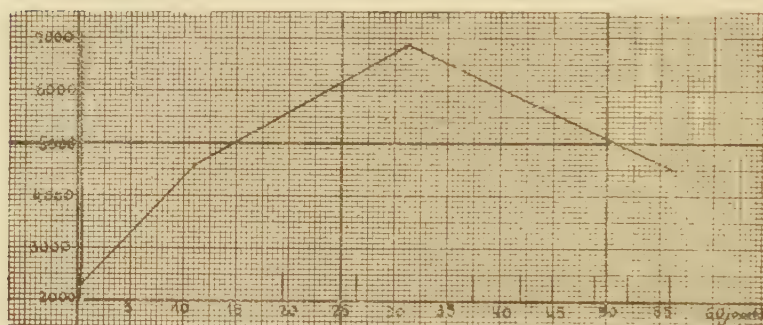


FIG. II. — OBSERVATION IV. (cas Mme M. Henr...). La variation leucocytaire pendant la radiothérapie du cancer du sein. Après 28 séances le nombre des globules blancs est 2.200. Avec la suspension de la radiothérapie, la courbe leucocytaire remonte. La réparation se fait en 4 semaines.

OBSERVATION V.

Malade de M. le Docteur GAUTHIER.

Radiothérapie dirigée par M. le Docteur PORTRET.

M. Cur... L. 52 ans, cantonnier.

Diagnostic : cancer du poulmon.

Le début de l'affection remonte à octobre 1934. A cette époque le malade a eu un épisode de congestion pulmonaire gauche qui a guéri apparemment 2 mois après. En avril 1935 le malade se plaint de point de côté et de la fatigue. La toux apparaît avec une expectoration banale, la fièvre monte, l'amaigrissement progresse. Les signes physiques font penser à une pleurésie de la base gauche, cependant deux ponctions exploratrices de la plèvre n'ont pas retiré de liquide.

L'examen clinique pratiqué le 20 juin 1935 donne les ren-

seignements suivants : léger subictère des conjonctives, aucune souffrance; cependant le malade est pris de quinte de toux dès qu'il se couche sur le côté droit. Il n'y a pas de dyspnée. Une zone de matité thoracique est notée en arrière et à gauche remontant très haut, presque jusqu'à l'épine de l'omoplate. La percussion est douloureuse à la base. Les vibrations sont abolies sur toute l'étendue de la zone mate. A l'auscultation la respiration est soufflante avec quelques râles fins marqués surtout à la 2^e moitié d'inspiration. Il n'y a ni d'égophonie ni de pectoriloquie.

En avant et à gauche il existe à la partie latérale du thorax une zone où les vibrations et le murmure vésiculaire sont abolies. Pas de scodisme sous-claviculaire. A droite la respiration est uniformément soufflante.

L'expectoration est très abondante. L'examen radiologique pratiqué le 12 juillet avait montré :

Le champ pulmonaire droit normal. Le champ pulmonaire gauche assombri par une opacité massive avec un léger abaissement de la coupole diaphragmatique. Les sommets sont normaux. Il a été décidé de tenter la radiothérapie généralisée chez ce malade, sous tension de 290 kv. avec une filtration de 1 mm. de Cu. et 2 mm. Al. Le malade fut irradié avec une fréquence de 2 fois par semaine. Les huit segments du corps (4 antérieurs et 4 postérieurs) ont reçu les rayons successivement deux par deux. La dose reçue est 15 r par champ et par séance.

La numération avant le traitement le 9 septembre 1935; donne : gl. rouges 3.700.000; gl. blancs 10.550; polynucléaires neutroph. 73 %; éosinoph. 2 %; lymphocytes 7 %; grands et moyens mononucl. 18 %.

Radiothérapie le 26, le 30 juillet et le 2 août.

Examen du sang le 3 août; globules rouges 3.800.000; globules blancs 9.600; hémoglobine 50 %; polynucl. 67 %; éosinoph. 2 %; grands et moyens mononucl. 20 %.

Après 4 séances de radiothérapie les 6, 9, 13 et 16 août l'aspect du sang le 16 août est le suivant : gl. rouges 4.020.000; gl. blancs 11.250; hémoglobine 85 %; polynucl. 73 %; eosinoph 2 %; lymph. 5 %; moyens mononucl. 9 %; grands mononucl. 8 %; formes de transition 1 %.

Enfin 5 séances de radiothérapie sur 2 champs par séance et 15 r par porte les 20, 23, 27, 30 août et le 3 septembre.

Examen du sang le 5 septembre :

gl. rouges 4.380.000; gl. blancs 10.500; hémoglobine 95; polynucl. neutroph. 63 %; éosinoph. 2 %; lymph. 1,5 %; moyens mononucl. 17 %; grands mononucl. 14 %; formes de transition 2,5 %.

Après 2 séances le 5 et le 10 septembre la radiothérapie fut abandonnée.

La numération sanguine le 25 septembre montre : gl. rouges 4.140.000; gl. blancs 22.800; hémoglobine 70 %; valeur globulaire 0 8 %; polynucl. neutroph. 88 %; lymph. 0,5 %; moyens mononucl. 4,5 %; grands mononucl. 4 %; formes de transition 2,5 %; myélocytes 0,5 %. Cinq semaines après la dernière séance de la radiothérapie l'aspect du sang le 8 octobre 1935 est le suivant : gl. rouges 3.990.000; globules blancs 21.900; hémogl. 70 %, valeur globulaire 0,8 %; polynucl. neutrophiles 92,5 %; moyens mononucl. 3 %; basoph. 0,5 %; grands mononucl. 2 %; formes de transition 2 %.

L'état général s'aggrave progressivement; le syndrome pulmonaire s'accroît; la température réapparaît; l'amaigrissement est continu. Le malade quitte l'hôpital dans un état grave.

En résumé, chez ce malade l'évolution clinique fut fâcheuse malgré le traitement radiothérapique actif.

Le nombre des globules blancs resta toujours au-dessus du chiffre normal avec une tendance vers la polynucléose.

L'hyperleucocytose avec une proportion considérable des polynucléaires neutrophiles est encore plus marquée après la suspension de la radiothérapie.



FIG. III. — OBSERVATION V. (cas M. Cur. L.). La variation leucocytaire pendant la radiothérapie du cancer du poulmon. Leucocytose élevée et persitante.

OBSERVATION VI.

Malade de M. le Docteur PARAF.

Radiothérapie dirigée par M. le Docteur PORTRET.

Mme B... M. 58 ans sans profession.

Diagnostic : Néoplasme du sein opéré en juin 1924.

En 1927 son état a nécessité 7 séances de radiothérapie.

En 1934 la malade se plaint de douleurs articulaires généralisées. Ces douleurs sont particulièrement intenses au niveau des articulations de l'épaule sterno-claviculaire. L'extrémité sternale de la clavicule est tuméfiée.

La radiographie montre une décalcification osseuse au siège des douleurs. En 1935, la métastase vertébrale du néoplasme apparaît au niveau du sacrum et de l'os coxal, ainsi que des foyers métastatiques dans le fémur.

La malade suit un traitement de radiothérapie pénétrante du 11 janvier au 9 février 1935, recevant sur le sacrum et l'os coxal une dose de 2.800 r. par deux champs, sur le fémur une dose de 9.000 r. par trois champs et sur l'articulation sterno-claviculaire gauche une dose de 9.000 r. par 3 champs de 10 cm. $\times$ 10 cm.

En juillet 1935 la malade reprend le traitement par la roentgenthérapie pénétrante et généralisée au corps entier qui est divisé en 8 segments.

Traitement : 2 segments par séance; 4 séances par semaine, sous tension de 290 kv. le filtre étant 1 mm. de Cu. et 2 mm. d'Al. la distance anticathode-peau est 1 m. 50.

La dose employée par champ est 15 r.

Irradiation les 4, 6 et 8 juillet 1935 portant sur le corps entier; la dose totale est 120 r.

1^{er} juillet, la numération globulaire donne : gl. rouges 4.020.000 gl. blancs 3.600; polynucl. neutroph. 66 %; éosinoph. 7 %; basophiles 0,5 %; lymphocytes 7 5 %; moyens et grands mononucléaires 15,5 %; formes de transition 3'5 %.

Irradiation : les 11, 13, 15 et 16 juillet, la dose de 120 r. étant répartie sur le corps entier. Le 17 juillet; *la numération globulaire* donne gl. rouges 3.580.000; gl. blancs 3.400; polynucléaires neutroph. 61 %; éosinophiles 3 %; basophiles 0 %; lymphocytes 1 %; moyens et grands mononucl. 30 %; formes de transition 5 %.

Radiothérapie pénétrante : les 18, 20, 22 et 23 juillet la dose étant de 120 r. sur tout le corps; les 25, 29 et 30 juillet une dose de 90 r répartie sur 6 champs.

31 juillet *la numération globulaire* fournit : gl. rouges 4.050.000; gl. blancs 6.000; polynucléaires neutroph. 76 %; éosinoph. 0 %; basophiles 0 %; lymphocytes 0 %; moyens et grands mononucl. 20 % formes de transition 4 %.

9 séances de radiothérapie généralisée : les 1, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 13 et 14 août, au total 270 r.

Le 17 août *la numération globulaire* donne : globules rouges 3.960.000; gl. blancs 4.200; polynucl. neutroph. 68.5 %; éosinoph. 2,5 %; basoph. 0; lymphocytes 3,5 %; moyens et grands mononucl. 19 % formes de transition 6 %; myélocytes neutroph. 0,5 %.

Radiothérapie le 17 août 30 r; le 19 août 30 r; le 20 août 15 r. puis interruption du traitement pendant 10 jours. Reprise le 31 août 15 r; le 2 septembre 30 r.

Le 3 septembre *la numération globulaire* donne : glo-

bules rouges 4.080.000 gl. blancs 5.850; polynucléaires neutroph. 67 %; éosinoph. 3 %; basoph. 1 %; lymph. 2,5 %; moyens mononucl. 10,5 %; grands mononucl. 12,5 %; formes de transition 1 %.

Les résultats cliniques sont satisfaisants. Un bon état général se maintient 7 mois après la fin du traitement.

En résumé, une leucopénie (3.600 de gl. blancs) du début du traitement coïncide avec un état général très compromis. La radiothérapie pendant deux semaines fait monter le nombre des leucocytes à 6.000 avec une légère polynucléose neutrophile.

Après une légère chute leucocytaire (4.200) au cours des séances ultérieures le nombre des globules blancs remonte à 5.850 avec une formule leucocytaire sensiblement normale. Ces résultats cliniques concordent avec ce rétablissement hématologique.

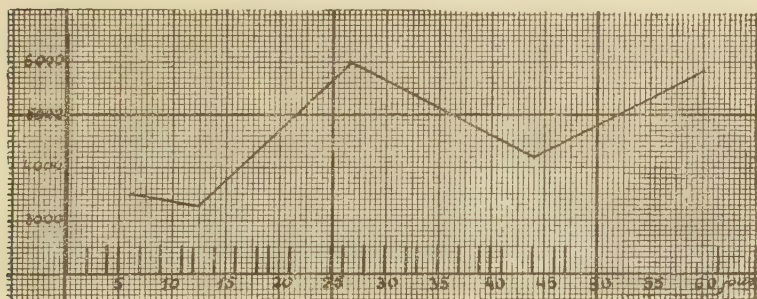


FIG. IV. — OBSERVATION VI. (cas Mme B. Mar...). La variation leucocytaire au cours de la radiothérapie du cancer du sein.

OBSERVATION VII.

Malade de M. le Docteur RAMOND.

Radiothérapie dirigée par M. le Docteur MAINGOT.

M. L... L. 47 ans.

Diagnostic : Cancer du poumon avec une grosse adénopathie médiastinale.

La radiothérapie pénétrante sous tension de 200 kv. fut commencée le 9 nov. 1935. Les champs irradiés sont : thoracique médian-antérieur (I) 16 cm $\times$ 16 cm et thoracique médian postérieur (II) 15 cm $\times$ 23 cm.

La distance anticathode-peau = 50 cm. Les séances sont bi-hebdomadaires à dose de 200 r. par champ et par séance.

Le malade a reçu du 9 novembre au 18 décembre la dose de 1.500 r. par champ.

L'examen du sang le 18 décembre 1935 donne : gl. rouge 5.370.000; gl. blancs 6.600.

Après trois séances de 200 r. chacune le nombre des leucocytes se maintient toujours : gl. rouges 4.110.000; gl. blancs 6.000.

Après cette série de séances radiothérapiques l'état du malade est sensiblement amélioré. Cependant il existe toujours une adénopathie sus-claviculaire droite. Cette région (III) est irradiée par un large champ 11 $\times$ 14 cm.

Le 31 décembre le champ (III) reçoit 200 r. L'aspect du sang le 4 janvier 1936 est sensiblement normal : gl. rouges 4.380.000; gl. blancs 7.400; hémoglobine 100 %; polynucl. neutroph. 73 % éosinophiles 5 %; lymphocytes 15 %; mononucléaires 7 %.

Après un long traitement radiothérapique, les modifications sanguines se résument en une légère polynucléose relative avec prédominance des éléments neutrophiles et éosinophiles; il n'y a pas de leucopénie. Cet aspect hématologique presque normal coïncide avec l'évolution favorable de la maladie.

Le 7 janvier une dose de 200 r. est irradiée. Le 13 janvier : gl. rouges 5.250.000; gl. blancs 6.000; le 15 et le 20 janvier la radiothérapie est pratiquée sur la même région. Le 20 janvier; gl. rouges 5.100.000; gl. blancs 5.700.

Ensuite des séances hebdomadaires de la radiothérapie sont pratiquées le 27 janvier, les 3, 10, 17, 24 février, les 6 et 16 mars.

Le nombre des globules blancs subit des oscillations sans grande amplitude et sans jamais présenter de la leucopénie prononcée.

Le 27 janvier : gl. rouges, 4.400.000; gl. blancs, 5.400;

Le 3 février : gl. rouges, 4.830.000; gl. blancs, 7.800;

Le 17 février : gl. rouges, 4.200.000; gl. blancs, 6.150;

Le 2 mars : gl. rouges, 4.620.000; gl. blancs, 7.800;

Le 16 mars : gl. rouges, 4.710.000; gl. blancs, 8.100.

Après un mois de cessation de la radiothérapie le 17 avril : gl. rouges, 5.070.000; gl. blancs, 8.400.

L'état du malade est satisfaisant; une amélioration clinique et radiologique est à noter. Son poids de 71 kg. 800 (le 24 déc.) passe à 72 kg. 300 (le 4 mars).

En résumé, la courbe leucocytaire pendant la radiothérapie de ce malade n'a pas présenté des grandes variations. Le maintien leucocytaire coïncide avec la bonne évolution clinique de la maladie.

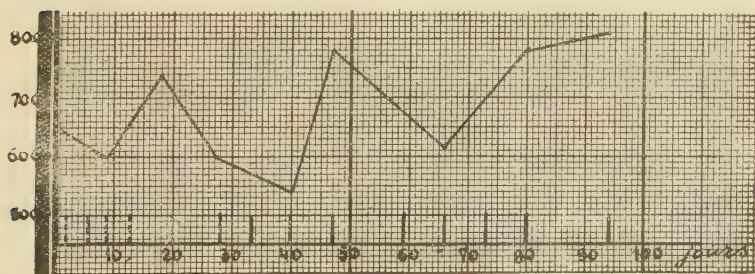


FIG. V. — OBSERVATION VII. (cas M. L. L...). La variation leucocytaire au cours de la radiothérapie du cancer du poumon. La leucocytose oscille dans les limites normales.

OBSERVATION VIII.

Malade de M. le D^r DREYFUS.

Radiothérapie dirigée par M. le D^r MAINGOT.

Mme Ol. R..., 18 ans, sténo-dactylographe.

Diagnostic : Sarcome de l'extrémité supérieure de l'humérus droit avec métastase médiastinale.

La malade fut traitée en 1934 pour le sarcome de l'épaule droite. Elle a reçu à cette époque la dose de 3.000 R par champ; la région étant divisée en 6 champs.

En décembre 1935, la malade est envoyée dans le service pour la métastase médiastinale.

La radiothérapie pénétrante est commencée le 28 décembre 1935 sur la région thoracique antérieure (I) 15 cm. $\times$ 20 cm. et la région thoracique postérieure (II) 14 cm. $\times$ 20 cm.

La dose irradiée par séance et par champ est de 200 r. La fréquence des séances est 2 fois par semaine.

Le 28 décembre et le 4 janvier on irradie le champ I à dose de 200 r chaque fois ; le 31 décembre, le champ II reçoit 200 r.

Le 6 janvier 1936, examen du sang :

Gl. rouges, 2.930.000; *gl. blancs*, 4.200; hémoglobine 50 %; polynucl. neutrophiles, 74 %; lymphocytes, 13 %; mononucléaires, 12 %; formes de transition, 1 %.

Une leucopénie légère est à noter : le pourcentage des polynucléaires a un peu augmenté.

Les 7, 11, 14 et 18 janvier, la malade reçoit 200 r. chaque fois.

Numération globulaire du 20 janvier :

Gl. rouges, 3.810.000; *gl. blancs*, 7.200; hémoglobine, 60 %; polynucl., 79 %; lymphocytes 12 %; mononucléaires, 8 %; formes de transition, 1 %.

Radiothérapie : 4 séances à 200 r. sont pratiquées les 21, 25, 28 janvier et le 1^{er} février.

Examen hématologique du 3 février :

Gl. rouges, 3.970.000; *gl. blancs*, 4.800; hémoglobine, 60 %; polynucléaires, 71 %; lymphocytes, 8 %; mononucléaires, 19 %; formes de transition, 2 %.

Les 4, 8, 11, 15 février, la malade reçoit chaque fois la dose de 200 r.

Le 17 février, le sang à l'aspect suivant :

Gl. rouges, 3.750.000; *gl. blancs*, 3.300; hémoglobine, 60 %; polynucléaires, 83 %; lymphocytes, 4 %; mononucl., 11 %; formes de transition, 2 %.

Il y a une leucopénie prononcée avec polynucléose relative et lymphopénie.

L'aspect sanguin commande la suspension temporaire de la radiothérapie.

Une semaine après, le 25 février, la numération globulaire est : gl. rouges, 3.980.000; *gl. blancs*, 8.700; hémoglobine, 60 %; polynucléaires, 76 %; lymphocytes, 3 %; mononucl., 27 %; formes de transition, 4 %.

Une semaine de suppression de radiothérapie a suffi pour établir le taux normal des leucocytes et diminuer la polynucléose. La lymphopénie persiste cependant.

La radiothérapie est reprise. La dose d'irradiation est diminuée : 150 r. par champ et par séance.

Après deux irradiations le 29 février et le 3 mars, le sang subit des modifications sensibles (le 4 mars) : *gl. rouges*, 3.950.000; *gl. blancs*, 4.200; hémoglobine, 60 %; mononucléaire, 10 %; formes de transition, 6 %.

Le 7 et le 9 mars, la malade reçoit la même dose.

Le 10 mars, numération globulaire : gl. rouges, 4.100.000; gl. blancs, 6.900; hémoglobine, 60 %; polynucléaires, 81 %; lymphocytes, 4 %; mononucl., 4 %; formes de transition, 11 %.

Le 14 et le 16 mars, irradiation de 150 r. chaque fois.

Le 18 mars : gl. rouges, 3.690.000; *gl. blancs*, 7.800. Après

deux séances de radiothérapie, le 23 et le 29 mars, la numération globulaire le 30 mars est la suivante : gl. rouges, 3.390.000; gl. blancs, 5.700.

Grande amélioration de l'état général. La malade quitte l'hôpital.

En résumé, la variation leucocytaire est caractérisée chez cette malade par de grandes oscillations au cours de la radiothérapie. Une fois, le nombre des leucocytes est tombé très bas (3.300). La suspension de la radiothérapie pendant une semaine rétablit le nombre leucocytaire. La polynucléose relative persiste pendant toute la durée de traitement.

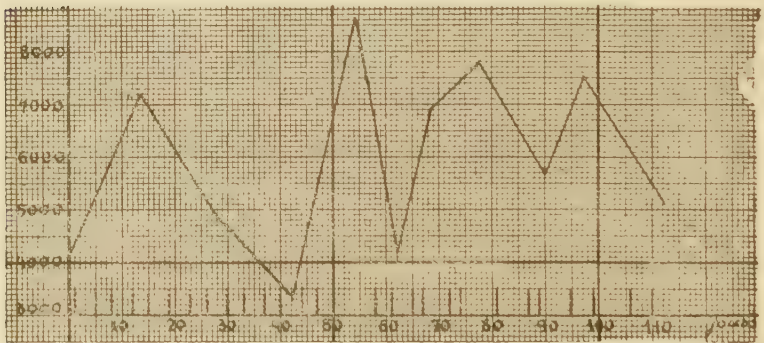


FIG. VI. — OBSERVATION VIII. (cas Mme Ol... R.). La variation leucocytaire au cours de la radiothérapie d'une malade atteinte du sarcome.

OBSERVATION IX.

Malade de M. le D^r BENARD.

Radiothérapie dirigée par M. le D^r MAINGOT.

Mme Des. I., 24 ans, employée de banque.

Diagnostic : Leucémie myéloïde.

La malade a été traitée par la radiothérapie pénétrante sous tension équivalente à 40 cm. d'étincelle et avec une intensité de 3 m. A. Les rayons sont filtrés par 1/2 cm. de Cu et 2 mm. d'Al. La région splénique est irradiée par deux champs : antérieur et postérieur. La distance anticathode-peau : 40 cm.

Examen du sang avant le traitement, le 2 sept. 1935 :

Globules rouges	2.370.000
<i>Globules blancs</i>	525.600
Hémoglobine	65 %
Valeur globulaire	1,3

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutroph.	44 %
Polynucléaires éosinoph.	5 %
Lymphocytes	1,5 %
Moyens mononucl.	17,5 %
Grands mononucl.	23,5 %
Formes de transition	1,5 %
Myélocytes éosinoph.	1 %
Pro-myélocytes basoph.	2,5 %
Pro-myélocytes neutroph.	1 %

Hématies nucléées 2,5 par 100 leucocytes.

Le 5 septembre, 1^{re} séance : la malade reçoit 200 r. sur le champ splénique antérieur.

L'examen du sang, le même jour, montre :

Globules rouges	2.220.000
<i>Globules blancs</i>	510.000

Le 9 septembre, 2^e séance : 200 r. sur le champ postérieur.

Enumération globulaire du 9 septembre :

Globules rouges	2.370.000
<i>Globules blancs</i>	507.000

Le 11 septembre, nouvel examen du sang :

Globules rouges	2.340.000
<i>Globules blancs</i>	507.000

Le 12 septembre, 3^e séance : 200 r. sur le champ antérieur.

Le 13 septembre, numération globulaire :

Globules rouges	2.370.000
<i>Globules blancs</i>	489.000

Le 16 septembre, 4^e séance : 200 r. sur le champ splénique postérieur.

Le 17 septembre, l'aspect du sang est le suivant :

Globules rouges	2.520.000
<i>Globules blancs</i>	502.800
Hémoglobine	75 %

Formule leucocytaire :

polynucléaires neutroph.	35 %
polynucléaires éosinophiles	1 %
lymphocytes	1 %
myélocytes neutrophiles	60 %
— éosinophiles	1 %
— basophiles	2 %

La malade reçoit au total 800 r sur la région splénique. Le nombre des leucocytes n'a baissé que très peu. Il y a un grand pourcentage de myélocytes dans le sang. Le lendemain de la 4^e séance, la courbe leucocytaire fait une très légère ascension.

Le 19 septembre, 5^e séance, 200 r sur le champ splénique antérieur.

Le 21 septembre, la formule sanguine est :

Globules rouges	2.840.000
<i>Globules blancs</i>	437.000
Hémoglobine	75 %

Formule leucocytaire :

polynucléaires neutroph.	38 %
polynucléaires éosinoph.	2 %
lymphocytes	2 %
myélocytes neutroph.	56 %
— basophiles	2 %

La chute leucocytaire s'accroît après la 5^e séance.

Le 23 septembre, 6^e séance : 200 r sur la région splénique postérieure.

Le 26 septembre, 7^e séance : 250 r sur le champ antérieur.

Le 27 septembre :

Globules rouges	2.780.000
<i>Globules blancs</i>	371.000
Hémoglobine	75 %

Formule leucocytaire :

polynucléaires neutroph.	37 %
— éosinoph.	1 %
lymphocytes	1 %
myélocytes neutroph.	60 %
— éosinoph.	1 %

Le 30 septembre, 8^e séance, 250 r sur le champ splénique postérieur.

Le 2 octobre :

Globules rouges	2.960.000
<i>Globules blancs</i>	389.000
Hémoglobine	75 %

Formule leucocytaire :

polynucléaires neutroph.	36 %
— éosinoph	1 %
lymphocytes	1 %
grands mononucl.	2 %
formes de transition	1 %
myélocytes neutrophiles	56 %
— eosinophiles	1 %
— basophiles	1 %

Hématies nucléées 1 pour 100 leucocytes.

La malade a reçu 1.700 r. au total; la baisse du nombre des leucocytes est faible; les éléments jeunes (myélocytes) persistent toujours en grand nombre dans le sang. Une petite poussée après la 8^e séance est à noter. La polynucléose est toujours très faible.

Le 3 octobre, 9^e séance, 250 r sur le champ antérieur.

Le 5 octobre, la formule sanguine est :

Globules rouges	2.860.000
<i>Globules blancs</i>	372.000
Hémoglobine	75 %

Formule leucocytaire :

polynucléaires neutroph.	34 %
— éosinoph.	3 %
lymphocytes	1 %
grands mononucl.	3 %
formes de transition	2 %

myélocytes neutroph.	53 %
— éosinoph.	3 %
— basoph.	1 %

Hématies nucléées 1 pour 100 leucocytes.

Le 7 octobre, 10^e séance, 250 r sur le champ splénique postérieur.

Etant donné l'inefficacité du traitement radiothérapique localisé on décide de pratiquer une radiothérapie généralisée du malade placé à 1 m. 50 de l'anticathode. L'irradiation se pratique sur deux segments antérieurs (I et II) et deux segments postérieurs (III et IV) à une dose de 12 r par champ et par séance. La fréquence des séances est 2 fois par semaine.

Le 10 octobre, les deux champs antérieurs (I et II) reçoivent la dose de 12 r chacun.

Le 12 octobre :

Globules rouges	2.250.000
<i>Globules blancs</i>	124.000
Hémoglobine	75 %
Formule leucocytaire :	
polynucléaires neutroph.	46 %
— éosinoph.	2 %
lymphocytes	1 %
grands mononucléaires	16 %
myélocytes neutrophiles	20 %
formes de transition	10 %

Hématies nucléées 1 pour 100 leucocytes.

Une seule séance de radiothérapie sur la moitié de la surface corporelle produit une diminution du nombre des leucocytes.

Le 14 octobre, la radiothérapie généralisée des champs III et IV est pratiquée.

Le 16 octobre, l'examen du sang décèle une augmentation des leucocytes : gl. rouges, 2.588.000; *gl. blancs*, 164.000; hémogl. 75 %; polynucl. neutr. 46 %; éosinoph. 4 %; lymphocytes 1 %; moyens mononucl. 8 %; grands mononucl.

1 %; myélocytes basoph. 1 %; neutroph. 37 %; formes de transition 2 %.

Le 17 octobre : irradiation localisée de la région splénique à la dose de 250 r.

Le 18 et le 21 octobre : radiothérapie généralisée des 4 segments.

Le 22 octobre : gl. rouges 3.000.000; *gl. blancs* 328.000; hémogl. 70 %; polynucl. neutrophiles 64 %; éosinoph. 4 %; lymphocytes 1 %; moyens mononucl. 10 %; grands mononucl. 1 %; myélocytes basoph. 1 %; neutroph. 18 %; formes de transitions.

Malgré une irradiation à forte dose, il y a un accroissement énorme du nombre leucocytaire. Cependant les formes jeunes diminuent.

Le 16 octobre, séance sur la région splénique, à dose de 250 r.

Le 25 et le 28 octobre, les quatre champs reçoivent chacun 12 r.

Le 29 octobre : gl. rouges, 3.240.000; *gl. blancs*, 46.500; hémogl. 75 %; polynucl. neutrophiles 75,5; éosinophiles 3,5 %; lymphocytes 1,5 %; moyens mononucl. 3,5 %; grands mononucl. 3 %; myélocytes basoph. 3,5 %; neutroph. 7 %; formes de transition 2,5 %.

Une chute leucocytaire s'est produite; en une semaine le nombre des globules blancs tombe de 328.000 à 46.500.

La formule leucocytaire s'améliore : les formes jeunes diminuent, les polynucléaires atteignent et même dépassent leur nombre normal.

Le 2 et le 4 novembre, deux séances sur la région splénique chacune à dose de 250 r.

Le 5 novembre, numération globulaire : gl. rouges 3.760.000; *gl. blancs* 23.000; hémogl. 75 %; polynucl. neutr. 72,6 %; éosinoph. 5 %; basoph. 2 %; lymphocytes 3 %;

moyens mononucl. 7,6 %; grands mononucl. 1,3 %; myélocytes neutr. 3 %; formes de transition 5,3 %.

Le 7 et le 12 novembre, deux irradiations de la région splénique à dose de 250 r par séance.

Le 13 novembre : gl. rouges 3.164.000; *gl. blancs* 8.200; hémogl. 80 %; polynucl. neutr. 67 %; éosinoph. 6,6 %; lymphocytes 1,3 %; moyens mononucl. 12,6 %; grands mononucl. 3 %; myélocytes basoph. 1 %; neutroph. 6 %; formes de transition 3 %.

Le 14 et le 16 novembre, la malade reçoit sur 4 segments la dose de 12 r par champ.

Le 19 novembre : gl. rouges 3.400.000; *gl. blancs* 9.400; hémogl. 80 %; polynucl. neutroph. 63 %; éosinophiles 15 %; lymphocytes 3 %; moyens mononucl. 11 %; grands mononucl. 4 %; myélocytes basoph. 1 %; formes de transition 3 %.

Le 21 et le 23 novembre radiothérapie généralisée.

Le 26 novembre : gl. rouges 3.560.000; *gl. blancs* 6.800; hémogl. 80 %; polynucl. neutr. 56,3 %; éosinoph. 22,6 %; lymphocytes 13 %; moyens mononucl. 4 %; grands mononucl. 1 %; myélocytes neutroph. 2 %; formes de transition 1 %.

Le 28 et le 30 novembre, la malade reçoit la dose de 4 fois 12 r en radiothérapie généralisée.

Le 3 décembre, numération globulaire : gl. rouge 3.900.000; *gl. blancs* 11.200; hémogl. 80 %; polynucl. neutroph. 50,3 %; éosinoph. 33 %; lymphocytes 1,3 %; moyens mononucl. 10 %; grands mononucl. 4,3 %; myélocytes basoph. 0,6 %; formes de transition 1 %.

La polynucléose persiste toujours; les neutrophiles sont remplacés par les éosinophiles; le pourcentage de ces derniers est très élevé. Le nombre total des globules blancs décrit des oscillations.

Le 5 et le 7 décembre, la malade reçoit les 4 dernières irradiations en radiothérapie généralisée.

Le 10 décembre : gl. rouges 3.820.000; *gl. blancs* 6.900;

hémogl. 85 %; polynucl. neutroph. 46 %; éosinoph. 36,6 %; moyens mononucl. 16,3 %; grands mononucl. 2 %; lymphocytes 2 %; formes de transition 4 %.

En résumé, 9 séances de radiothérapie pénétrante sur la rate (au total 1950r) n'ont eu qu'une action très insuffisante : la leucocytose est toujours très élevée, le pourcentage des éléments jeunes dans le sang est considérable.

La radiothérapie généralisée à larges champs provoque une diminution leucocytaire nette avec amélioration sensible de la formule. Une poussée leucocytaire se produit après trois séances, puis la chute est rapide.

OBSERVATION X.

Malade de M. le Docteur RAMOND.

Radiothérapie dirigée par M. le Docteur MAINGOT.

Mme Ch... J., 54 ans, cuisinière.

Diagnostic : Leucémie myéloïde.

La malade vient dans le service, en octobre 1935 pour la rechute de son affection. Elle était déjà traitée par la radiothérapie du janvier au mars 1935.

L'examen du sang pratiqué le 30 septembre 1935 indique : gl. rouges 3.280.000; gl. blancs 238.000; hémogl. 80 %; polynucléaires neutroph. 44 %; éosinoph. 1 %; basoph. 1 %; grands et moyens mononucl. 10 %; myélocytes neutroph. 34 %; éosinophiles 6 %; lymphocytes 1 %; formes de transition 3 %.

La radiothérapie pénétrante est commencée.

Le 3 octobre 1935. La région splénique est irradiée par deux champs, l'un antérieur (I), l'autre postérieur (II).

Le 3 octobre, chaque champ reçoit la dose de 200 r, la même dose est refaite le 10 octobre.

Numération globulaire le 14 octobre : gl. rouges 3.900.000; *gl. blancs* 166.000; polynucléaires neutroph. 54 %; éosinoph. 1 %; basoph. 3 %; grands et moyens mononucl. 12 %; myélocytes neutr. 14 %; formes de transition 16 %.

Le 17 octobre, les champs I et II sont irradiés à une dose de 250 r chacun.

Le 24 octobre, la même dose est répétée.

Numération globulaire du 28 octobre : gl. rouges 4.680.000; *gl. blancs* 61.600; polynucl. neutroph. 67 %; éosinoph. 2 %; basoph. 5 %; grands et moyens mononucl. 8 %; myélocytes neutr. 7 %; formes de transition 9 %; grandes cellules à type indifférentié 2 %.

Le 4 et le 9 novembre : deux séances sur chaque champ à dose de 250 r chacune.

Examen du sang le 13 novembre : gl. rouges 4.460.000; *gl. blancs* 11.600; polynucléaires neutroph. 85 %; éosinoph. 4 %; basoph. 1 %; grands et moyens mononucl. 6 %; lymphocytes 2 %; formes de transition 2 %.

Le 14 novembre, on pratique une irradiation des deux champs à dose de 250 r par champ.

Examen hématologique le 20 novembre : gl. rouges 4.240.000; *gl. blancs* 9.000; polynucl. neutroph. 86 %; éosinoph. 4 %; basoph. 1 %; grands et moyens mononucl. 6 %; lymphocytes 3 %; formes de transition 4 %.

Le 21 novembre, une dose de 250 r est irradiée sur chacun de deux champs.

Numération globulaire le 28 novembre : gl. rouges 4.580.000; *gl. blancs* 6.400; polynucl. neutroph. 88 %; éosinoph. 2 %; grands et moyens mononucl. 6 %; formes de transition 4 %.

Le 30 novembre, la même dose est utilisée pour la dernière fois.

L'examen du sang un mois plus tard, le 7 janvier 1936, est : gl. rouges 5.050.000; *gl. blancs* 8.800; polynucl. neutr. 77 %; basoph. 4 %; grands et moyens mononucl. 6 %; myélocytes neutroph. 1 %; lymphocytes 1 %; formes de transition 11 %.

Ainsi la radiothérapie pénétrante sur la région splénique fait baisser progressivement le nombre des globules blancs.

Après quelques séances les myélocytes disparaissent. Le nombre des polynucléaires atteint d'abord le pourcentage normal puis augmente jusqu'à 88 %. L'absence des lymphocytes est à noter.

Deux mois après la maladie fait une rechute.

La numération globulaire du 10 mars 1936 montre : *gl. rouges* 4.560.000; *gl. blancs* 36.000; polynucl. neutroph. 72,5 %; éosinophiles 1,5 %; grands et moyens mononucl. 4,5 %; myélocytes neutroph. 14,5 %; basoph. 1,5 %; lymphocytes 3 %; métamyélocytes neutroph. 3 %.

Le 12 mars, la radiothérapie sur la région splénique est reprise, à dose de 200 r par le champ antérieur et autant par le champ postérieur.

Numération globulaire le 16 mars : *gl. rouges* 4.200.000; *gl. blancs* 21.000; polynucl. neutroph. 65 %; éosinoph. 8 %; basoph. 2 %; grands et moyens mononucl. 12 %; myélocytes neutroph. 4 %; basoph. 2 %; métamyélocytes neutroph. 7 %.

Le 19 et le 28 mars : 2 séances de radiothérapie sur chacun des deux champs à dose de 200 r chaque fois.

Numération globulaire le 31 mars : *gl. rouges* 4.350.000; *gl. blancs* 31.200; polynucl. neutr. 67 %; éosinoph. 1 %; grands et moyens mononucl. 7 %; myélocytes neutroph. 19 %; lymphocytes 2 %; métamyélocytes neutrophiles 4 %.

La persistance de la leucocytose élevée avec présence dans le sang des éléments jeunes, fait décider l'application de la radiothérapie généralisée.

Le 2 avril, 4 irradiations, couvrant le corps entier, sont pratiquées à dose de 20 r chacun.

Le 7 avril, la numération sanguine est : *gl. rouges* 4.410.000; *gl. blancs* 18.000; polynucl. neutr. 66 %; éosinoph. 6 %; grands et moyens mononucl. 10 %; myélocytes neutroph. 9 %; lymphocytes 2 %; métamyélocytes neutroph. 7 %;

La même dose sur le corps entier est répétée le 8 avril.
 Numération globulaire le 20 avril : gl. rouges 4.260.000;
gl. blancs 9.900; polynucl. neutr. 78 %; éosinoph. 3 %;
 grands et moyens mononucl. 6 %; myélocytes neutroph. 4 %;
 lymphocytes 3 %; métamyélocytes neutrophiles 6 %.

En résumé, la première fois, l'action de la radiothérapie sur la région splénique fut rapide et efficace. Le nombre des globules blancs diminua progressivement; les formes anormales disparurent de la circulation. Seul la polynucléose persista.

Le traitement de la rechute n'a pas donné les mêmes résultats favorables. La radiothérapie splénique à la même dose que précédemment n'a pas été efficace. Une forte dose de la roentgentherapie généralisée rétablit rapidement le chiffre normal des leucocytes; cependant les formes jeunes persistent toujours.

OBSERVATION XI.

Malade de M. le Docteur PARAF.

Radiothérapie dirigée par M. le Docteur MAINGOT.

M. Gaut... G., 59 ans.

Diagnostic : Lymphogranulomatose maligne.

Examen du sang, le 14 septembre 1935 :

Globules rouges	4.680.000
<i>Globules blancs</i>	12.600
Hémoglobine	95 %
Formule leucocytaire :	
polynucléaires neutroph.	57 %
— éosinoph.	2 %
grands et moyens mononucl.	34 %
formes de transition	3 %
lymphocytes	4 %

La radiothérapie, sous tension équivalente à 40 cm. d'étincelle, fut commencée le 14 septembre. Les champs irradiés sont : la région thoracique médian en avant (I) et le creux axillaire gauche (II).

Après 4 séances, les 14, 17, 20 et 24 septembre à dose de 227 r par séance et par champ, l'examen hématologique le 24 sept. donne :

Globules rouges	4.860.000
<i>Globules blancs</i>	13.600
Hémoglobine	95 %
Formule leucocytaire :	
polynucl. neutroph.	72 %
— éosinoph.	2 %
grands et moyens mononucl. ..	22 %
formes de transition	4 %

La dose de 928r donnée en 4 fois à la fréquence de 2 fois par semaine provoque une légère augmentation des globules blancs. Il y a une légère polynucléose; les lymphocytes disparaissent.

Un nouveau champ est ajouté : le thoracique postérieur (III).

Le 27 septembre, irradiation des champs I et III à dose de 272 r chacun.

Le 1^{er} octobre, le champ II reçoit la dose de 272 r.

La formule sanguine, le 1^{er} octobre est :

Globules rouges	4.290.000
<i>Globules blancs</i>	12.600
Hémoglobine	95 %
Formule leucocytaire :	
polynucléaires neutroph.	80 %
— éosinoph.	7 %
grands et moyens mononucl. ..	10 %
formes de transition	3 %

La leucocytose persiste. La polynucléose augmente. L'éosinophilie apparaît.

La radiothérapie est faite le 4 octobre, sur les champs I et III à dose de 272 r sur chacun.

Le 8 octobre, le champ II reçoit la dose de 272 r.

Les adénopathies des régions inguinales sont traitées par la radiothérapie superficielle.

La dose de 272 r est irradiée sur le champ inguinale gauche (IV) et une dose analogue sur le champ inguinal droit (V).

Le 11 octobre, séances de radiothérapie profonde sur les champs I et III.

Le 14 octobre, radiothérapie superficielle sur les régions inguinales.

Le 15 octobre, séance de radiothérapie profonde.

Numération globulaire le 15 octobre : gl. rouges 4.090.000; *gl. blancs* 10.000; polynucl. neutroph. 64 %; éosinoph. 2 %; grands et moyens mononucl. 25 %; lymphocytes 3 %; formes de transition 6 %.

Les 18, 22, 25, 29 octobre et le 5 novembre, la malade reçoit 8 séances de radiothérapie pénétrante sur les champs I, II, III.

Le 21 et le 28 octobre, deux séances de radiothérapie superficielle sur chaque région inguinale.

Examen du sang le 6 novembre : gl. rouges 3.900.000; *gl. blancs* 5.800; polynucl. neutr. 75 %; éosinoph. 2 %; éosinoph. 2 %; grands et moyens mononucl. 18 %; lymphocytes 0; formes de transition 5 %.

Les 8, 12, 15, 19 et 22 novembre, les champs I, II et III ont reçu chacun deux fois 272 r.

Numération globulaire le 25 novembre : gl. rouges 3.920.000; *gl. blancs* 7.800; polynucl. neutroph. 78 %; grande et moyens mononucl. 10 %; formes de transition 12 %.

Radiothérapie pénétrante : le 26 novembre, une dose de 272 r; le 29, une dose de 200 r sur chacun des champs I et II; le 3 décembre, le champ III reçoit la dose de 200 r; la même dose est irradiée le 6 et le 10 décembre.

Radiothérapie superficielle à dose de 200 r par séance le

26 novembre le 3 et le 10 décembre au creux axillaire gauche, le 28 novembre et le 5 décembre sur les régions cervicale droite et axillaire droite.

La dose totale reçue du 25 novembre au 10 décembre :

en radiothérapie pénétrante : 1.472 r.

en radiothérapie superficielle : 1.616 r.

Examen du sang le 10 décembre :

Globules rouges 4.500.000; *globules blancs* 3.000; polynucl. neutroph. 54 %; éosinoph. 1 %; grands et moyens mononucl. 26 %; formes de transitions 19 %.

Devant cette leucopenie prononcée avec mononucléose, la radiothérapie est suspendue.

18 jours plus tard le 28 décembre la réparation sanguine n'est pas encore réalisée : globules rouges 3.630.000; *globules blancs* 2.700.

Le 31 décembre la radiothérapie superficielle de la région axillaire gauche est reprise. La dose employée est de 200 r par séance; la fréquence d'irradiation est le 1 fois par semaine.

Les irradiations sont faites le 31 décembre, le 7 et le 14 janvier.

Numération sanguine le 14 janvier : gl. rouges 4.180.000; *gl. blancs* 5.700.

Radiothérapie superficielle le 4 février.

Numération globulaire le 4 février : gl. rouges 3.780.000; *gl. blancs* 6.150.

Les adénopathies régressent sous l'influence des Rayons X, mais l'amélioration n'est pas durable. Elles réapparaissent dès qu'on cesse l'irradiation.

En résumé, la diminution des globules blancs est progressive au début. L'adjonction d'une nouvelle série de radiothérapie superficielle précipite la chute. La réparation, 18 jours après la suspension des irradiations, n'est pas encore réalisée. Les séances hebdomadaires de radiothérapie superficielle n'empêchent pas la régénérescence sanguine.

OBSERVATION XII.

Malade de M. le Docteur POLACCO.

Radiothérapie dirigée par M. le Docteur MAINGOT.

M. Soy Cl..., 38 ans, ouvrier d'usine.

Diagnostic : Lymphogranulomatose maligne à forme médiastinale et avec adénopathies axillaires, inguinales et sus-claviculaires.

L'examen du sang du 8 novembre est le suivant : gl. rouges 3.900.000; *gl. blancs* 8.720; polynucl. 66 %; éosinoph. 12 %; lymph. 14 %; mononucl. 8 %.

Les adénopathies furent traitées par la radiothérapie superficielle. Les régions suivantes furent irradiées : inguinale droite I; inguinale gauche II; sus-claviculaire droite III; sus-claviculaire gauche IV; axillaire droite V; axillaire gauche VI.

En radiothérapie profonde, deux champs furent préconisés pour la région médiastinale : champ thoracique médi antérieur A et champ thoracique gauche postérieur B. La dose utilisée par champ et par séance est 200 r.

Du 9 novembre au 9 décembre, les 6 régions reçoivent la dose de 3.800 r et la région médiastinale reçoit celle de 1.000 r.

La numération globulaire du 9 décembre donne : gl. rouges 4.240.000; *gl. blancs* 2.600.

Du 9 déc. au 28 décembre, 10 séances de radiothérapie superficielle à dose de 200 r, et 2 séances sur la région médiastinale, sont pratiquées.

Numération globulaire le 28 décembre : gl. rouges 5.210.000; *gl. blancs* 4.200.

Du 28 décembre au 14 janvier 1936, 6 séances de radiothérapie superficielle ont été pratiquées. Le médiastin a reçu 2 fois 200 r.

Numération des globules du sang le 14 janvier : gl. rouges 4.050.000; *gl. blancs* 3.000. Vu la leucopénie prononcée, la radiothérapie est supprimée du 14 janvier au 3 février. Cependant, le malade reçoit des rayons très « mous » sur

les membres inférieurs afin de soulager la démangeaison pénible.

Numération globulaire le 3 février : *gl. rouges* 4.140.000; *gl. blancs* 5.400. Le 6 février, les champs V et VI reçoivent chacun la dose de 200 r. Le 13 février, la même dose est refaite.

Numération globulaire le 18 février : *gl. rouges* 4.470.000; *gl. blancs* 3.900.

4 séances de radiothérapie superficielle ont suffi pour abaisser le nombre des *globules blancs* de 5.400 à 3.900. La suppression de la radiothérapie fait réparer rapidement le sang. La numération pratiquée le 25 février donne : *gl. rouges* 4.230.000; *gl. blancs* 5.700.

Du 26 février au 10 mars, 10 séances de radiothérapie superficielle sont pratiquées.

Numération globulaire le 10 mars : *gl. rouges* 3.690.000; *gl. blancs* 3.000; la radiothérapie est supprimée à partir de ce jour.

Le 16 mars : *gl. rouges* 3.630.000; *gl. blancs* 4.800.

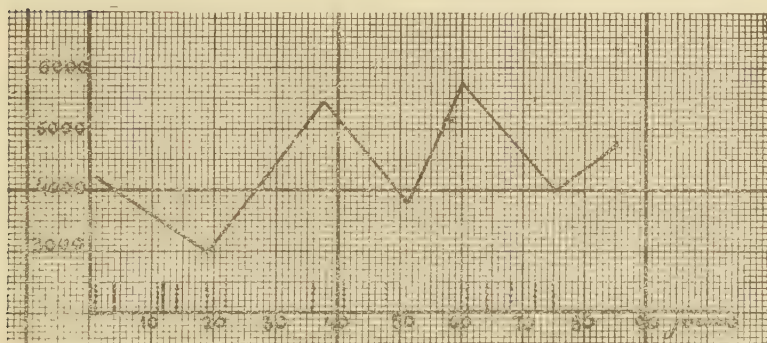


FIG. VII. — OBSERVATION XII. (cas Soy... Cl.). La variation leucocytaire pendant la radiothérapie superficielle de la lymphogranulomatose maligne. La leucopénie se répare avec une extrême rapidité chaque fois qu'on suspend la radiothérapie.

En résumé, cette observation est intéressante pour deux raisons. Elle montre que, 1) les rayons X su-

perficiels produisent aussi la leucopénie à condition que la dose absorbée par le tissu sanguin soit suffisante; 2) que l'irradiation des régions riches en organes lymphoïdes cause des modifications sanguines rapides; 3) que la réparation se fait en quelques jours.

OBSERVATION XIII.

Malade de M. le Docteur P. VALLERY-RADOT.

Radiothérapie dirigée de M. le Docteur MAINGOT.

M. B... Aug., 65 ans, sans profession.

Diagnostic : Asthme.

Le malade avait eu antérieurement plusieurs séries de radiothérapie pénétrante sur la face antérieure et postérieure du thorax :

En 1931 : 12 séances de radiothérapie pénétrante.

En 1932 : 5.000 R réparties en 10 séances.

En 1934 : 2.724 r.

La radiothérapie pénétrante et généralisée au corps entier divisé en 4 segments fût commencée le 15 novembre 1935 à dose de 12 r par segment et par séance.

Tension : 250 kv. Filtre : 1 mm. de Cu et 2 mm. de Al.

Distance anticathode-peau : 1 m. 50.

Fréquence : 2 séances par semaine.

Formule sanguine avant le début du traitement, le 7 novembre 1935 :

Globules rouges	4.040.000
-----------------------	-----------

Globules blancs	7.600
-----------------------	-------

Formule leucocytaire :

polynucléaires neutrophiles	72 %
----------------------------------	------

— éosinophiles	10 %
---------------------	------

lymphocytes	3 %
-------------------	-----

moyens mononucléaires	10 %
-----------------------------	------

myélocytes basophiles	2,3 %
— neutrophiles	1 %
formes de transition	2 %

Le 15 novembre 1935.

Une seule séance de radiothérapie superficielle (étincelle : 25 cm.) fut pratiquée sur la région splénique.

Dose : 400 r.

Formule sanguine le 19 novembre 1935 :

Globules rouges	3.960.000
<i>Globules blancs</i>	7.200
polynucléaires neutroph.	65 %
lymphocytes	2 %
moyens mononucléaires	9,6 %
grands mononucléaires	7 %
myélocytes basophiles	0,6 %
formes de transition	4 %

Radiothérapie généralisée.

Le 22 et le 25 nov. une irradiation des 4 segments du corps, fut pratiquée avec la dose de 48 r et les 28 et 30 nov. une nouvelle dose de 12 r par segment (4 fois 12 r).

Formule sanguine, le 3 décembre 1935 :

Globules rouges	3.850.000
<i>Globules blancs</i>	6.800

Formule leucocytaire :

polynucléaires neutroph.	63 %
— éosinoph.	8 %
lymphocytes	3 %
moyens mononucl.	12,6 %
grands mononucl.	4 %
myélocytes basophiles	1,3 %
formes de transition	8 %

Radiothérapie généralisée.

Les 5 et 7 décembre avec irradiation des 4 segments du corps; 12 r par segment.

Les 12 et 14 décembre, une nouvelle dose de 48 r répartie sur le corps entier.

Formule sanguine, le 16 décembre :

Globules rouges 5.400.000

Globules blancs 3.900

Suppression de la radiothérapie.

Nouvel examen du sang, le 28 décembre 1935 :

Globules rouges 4.200.000

Globules blancs 5.400

Résultats cliniques : une très grande amélioration de l'asthme.

Conclusion. — La radiothérapie profonde et généralisée avait provoqué tout d'abord une diminution leucocytaire légère et progressive avec baisse sensible des neutrophiles et des éosinophiles.

Après 3 semaines de radiothérapie, il se produit une chute brutale du nombre des leucocytes.

La suppression de la radiothérapie fait monter en 12 jours le nombre de leucocytes de 3.900 à 5.400.

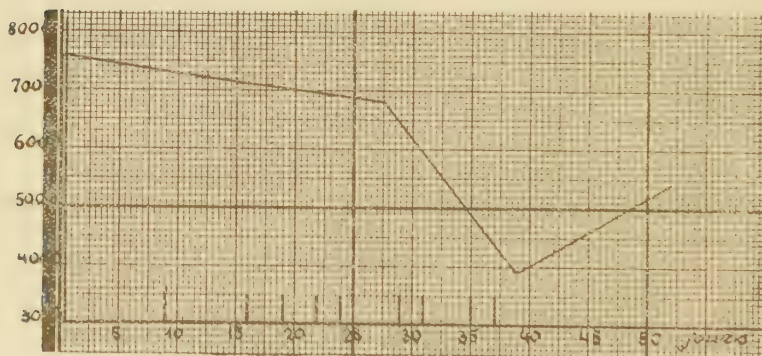


FIG. VIII. — OBSERVATION XIII. (cas B., Aug.). La variation leucocytaire pendant la radiothérapie de l'asthme. La leucopénie apparaît après plusieurs séances d'irradiation. La réparation est progressive.

OBSERVATION XIV.

Malade de M. le Docteur GAUTIER.

Radiothérapie dirigée par M. le Docteur MAINGOT.

M. L... Arm., 43 ans, sommelier.

Diagnostic : Syndrome angineux chez un hypertendu (22-7) sans lésion aortique appréciable.

Radiothérapie superficielle : deux champs thoraciques médian antérieur et postérieur. L'irradiation est faite sans localisateur; distance anticathode - peau 40 cm.; filtre 4 mm. d'Al. Début du traitement, 28 novembre 1935. Fin du traitement, 2 janvier 1936.

Séances hebdomadaires de 100 r à 200 r. La dose totale : 800 r.

Les modifications sanguines.

Avant le traitement (28 nov. 1935) : globules rouges 3.996.000; *globules blancs* 8.850; polynucléaires neutrophiles 64 %; polynucléaires éosinophiles 2 %; moyens mononucléaires 15,5 %; grands mononucléaires 6,5 %; lymphocytes 6,5 %; formes de transition 5 %; promyélocytes neutrophiles 0,5 %.

Après le traitement (6 janvier 1936) : gl. rouges 4.050.000; *gl. blancs* 5.250; neutrophiles 70 %; éosinophiles 3 %; lymphocytes 7 %; moyens et grands mononucléaires 20 %.

En résumé, une irradiation par des rayons non pénétrants à dose de 800r pendant un mois cause; une leucopénie manifeste avec une légère polynucléose. Aucune variation relative des lymphocytes.

OBSERVATION XV.

Malade de M. le Docteur BENARD.

Radiothérapie dirigée par M. le Docteur MAINGOT.

Mme P... I., 65 ans.

Diagnostic : poussées récidives des plaques d'eczéma disséminées.

Radiothérapie généralisée sur 4 segments.

Tension : 250 kv.; filtre : 1 mm. de Cu, 2 mm. d'Al.

Distance anticathode - peau 1 m. 50.

Dose 15 r par champ.

Numération globulaire le 11 février 1935 : globules rouges 4.620.000; *globules blancs* 9.000; polynucléaires neut. 62 %; éosinoph. 1 %; basoph. 0,5 %; lymphocytes 13,5 %; moyens et grands monon. 22 %; formes de transition 1 %.

Le 13 février 1935, irradiation des deux champs antérieurs; 15 r sur chaque segment. Numération globulaire immédiatement après la séance.

Globules rouges 4.900.000; *globules blancs* 9.000.

Le 17 février 1935, irradiation des deux champs postérieurs à 15 r. par porte.

Numération globulaire le 18 février : globules rouges 4.170.000; *globules blancs* 4.800.

La malade n'a plus reçu de Rayons X. Une nouvelle numération pratiquée le 27 février montre : globules rouges 5.340.000; *globules blancs* 5.100.

En résumé, il n'y a aucune modification leucocytaire immédiatement après la première séance. Quatre jours après cette séance, la malade reçoit une 2^e irradiation de même dose que la première; le lendemain une chute brutale du nombre des leucocytes se produit. La radiothérapie supprimée la courbe leucocytaire ne remonte que très lentement.

OBSERVATION XVI.

Malade de M. le Docteur VIALARD.

Radiothérapie dirigée par M. le Docteur MAINGOT.

M. L... Jos., 48 ans, cultivateur.

Diagnostic : Syndrome de compression médiastinale s'accompagnant de gêne respiratoire, d'œdème et de cyanose du cou et de la face. La nature de l'affection n'a pas pu être déterminée.

Numération sanguine avant le traitement, le 11 décembre

1935 : gl. rouges 4.980.000; *gl. blancs* 12.600; hémoglobine 100 %; polynucléaires neutrophiles 79 %; grands et moyens mononucl. 12 %; lymphocytes 1 %; formes de transition 8 %.

La radiothérapie pénétrante sous 250 kv. fut commencée le 12 déc. 1935. Le malade a reçu les rayons filtrés par 1 mm. de Cu et 2 mm. d'Al. sur les 4 champs thoraciques, qui sont :

paramédian droit antérieur — A

latéral droit — B

postérieur droit (dirigé obliquement en dedans) — C

postérieur gauche (direction oblique en dedans) — D

La distance anticathode — peau : 50 cm.

Deux segments par séance à une dose de 200 r par champ et par séance. La fréquence des séances est bi-hebdomadaire.

La radiothérapie des 4 champs fut pratiquée le 12 et le 14 décembre.

Numération sanguine le 17 déc. : globules rouges 4.900.000; *gl. blancs* 6.800; hémoglobine 90 %; polynucléaires neutrophiles 70 %; éosinophiles 5 %; lymphocytes 10 %; moyens mononucléaires 9 %; grands mononucl. 6 %.

Deux séances de radiothérapie les 18 et 21 décembre 1935.

Une numération globulaire pratiquée après la séance décèle : gl. rouges 4.860.000; *gl. blancs* 4.800.

Quatre nouvelles séances de Roentgenthérapie les 26, 28 déc. et 2 et 4 janvier après quoi l'examen du sang du 7 janvier montre : gl. rouges 4.650.000; *gl. blancs* 6.000; polynucléaires neutroph. 76 %; éosinoph. 1 %; lymphocytes 11 %; grands et moyens mononucl. 10 %; formes de transition 2 %.

Le 9 et le 11 janvier, les 4 champs ont reçu la dose de 200 r chacun.

Numération globulaire le 14 janvier : gl. rouges 5.550.000; *gl. blancs* 5.700.

Radiothérapie les 16, 18, 23 et 25 janvier.

Le 27 janvier, *numération globulaire* : gl. rouges 4.170.000; *gl. blancs* 5.100.

Après les 2 dernières séances du 30 janvier et du 1^{er} février, le malade notablement amélioré a pu reprendre ses occupations.

En résumé, après quatre séances le nombre des globules blancs tombe de 12.600 à 4.800; la formule leucocytaire n'a pas subi de variations notables; cependant on note une lymphocytose. Au cours de la radiothérapie ultérieure la courbe leucocytaire varie peu : elle oscille entre 5.000 et 6.000.

OBSERVATION XVII.

Malade de M. le Docteur MARCERON.

Radiothérapie dirigée par M. le Docteur MAINGOT.

Mme K... L., 30 ans sans profession.

Diagnostic : acné rebelle du visage.

La radiothérapie est essayée dans le but de produire un choc.

Numération globulaire avant le traitement le 30 janvier 1936. glob. rouges 4.140.000; *gl. blancs* 5700.

La radiothérapie pénétrante et généralisée est commencée le jour même. Elle est pratiquée sous tension de 250 kv. avec une filtration de 1 mm. de Cu. et 2 mm. d'Al. La malade, placée à 1 m. 50 de l'anticathode, reçoit des rayons sur la face antérieure du thorax et les membres super. A.; la face postérieure du thorax et les membres super. C.; la face antérieure de l'abdomen et les membres infer. B.; la face postérieure du corps au-dessous de la ceinture D.

Radiothérapie. — Le 30 janvier irradiation des champs A et B 12 r. chacun. Le 3 février irradiation des champs C. et D. 12 r. chacun.

Numération globulaire le 3 février : globules rouges 4.380.000; *gl. blancs* 6.300;

Radiothérapie : le 6 février : les champs A et B reçoivent

12 r. chacun. Le 8 février les champs C. et D. reçoivent 12 r. chacun. Examen du sang le 11 février; gl. rouges 4.680.000; *globules blancs* 9.000.

Il n'y a aucune amélioration de l'affection. La malade, supportant bien la roentgenthérapie généralisée on essaye de pratiquer encore 2 séances à dose plus élevée.

Le 13 février les champs A et B reçoivent la dose de 20 r. chacun. Le 15 février les champs C. et D. reçoivent la même dose. La formule sanguine le 17 février est la suivante; globules rouges 4.020.000; *gl. blancs* 5.400.

Neuf jours après la dernière séance, le 24 février la numération globulaire décèle; globules rouges 4.650.000; *globules blancs* 7.200.

En résumé, les premières quatre séances de radiothérapie pénétrante sont suivies d'une augmentation du nombre leucocytaire. Après deux séances nouvelles, la chute se produit assez brusquement. La réparation est rapide et progressive.

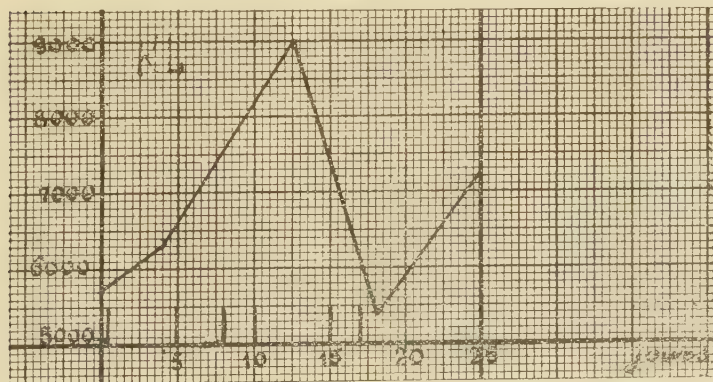


FIG. IX. — OBSERVATION XVII. (cas Mme R... L.). La variation leucocytaire pendant la radiothérapie de l'acmé. La poussée leucocytaire se produit après 6 séances d'irradiation.

CONCLUSIONS

1° Les rayons X influent sur le nombre des globules blancs et sur la forme leucocytaire.

L'action des rayons n'est pas uniforme, mais certaines variations leucocytaires sont à peu près constantes.

2° L'étude expérimentale met les variations en évidence. A dose moyenne et quand la surface irradiée est suffisamment grande, l'irradiation produit chez l'animal des variations leucocytaires dont les phases successives sont : 1° *la leucopénie immédiate* et fugace; 2° *l'hyperleucocytose* passagère avec polynucléose neutrophile; 3° *la radioleucopénie* progressive et plus durable; 4° la réparation rapide et totale.

Parallèlement aux modifications sanguines il y a des lésions des organes hémopoïétiques. L'altération du tissu lymphoïde est plus rapide et plus prononcée que celle de la moelle osseuse.

3° Les mêmes phases de variations leucocytaires sont observées en clinique sous l'influence de la radiothérapie. De toutes les variations leucocytaires, la radioleucopénie seule est la plus constante, la plus caractéristique et par conséquent la plus importante

pour les cliniciens. Elle s'accompagne en général de lymphopénie et de polynucléose neutrophile relative.

4° La leucopénie ne dépend que très peu de l'affection traitée. Les facteurs qui agissent sur elle sont : 1° l'étendue de la surface d'irradiation; 2° la longueur d'onde du rayonnement; 3° la quantité des rayons absorbés par le sang, et par les organes hématopoïétiques; 4° la région irradiée; 5° le fractionnement de la dose d'irradiation et la fréquence d'irradiation; 6° les facteurs biologiques.

Pour toutes ces raisons, la courbe leucocytaire est extrêmement polymorphe.

5° Ces modifications relèvent d'un mécanisme complexe. La théorie quantique des rayonnements apporte une explication nouvelle de l'action des rayons X sur la cellule. L'action directe des rayons de Roentgen sur la lignée blanche du sang est primordiale. Cependant le système nerveux et les substances diverses produites dans les zones irradiées peuvent intervenir.

6° Au cours de la radiothérapie, il est difficile de tirer des variations leucocytaires des indications pronostiques fermes au sujet des affections traitées (en particulier pour le cancer). Malgré cela, la recherche de la leucopénie s'impose en clinique et en thérapeutique; si une leucopénie modérée ne renseigne que sur le mode de réaction de l'organisme une leucopénie accentuée (au-dessous de 3.000) et persistante pendant

le traitement radiothérapique est un signe de danger pour le malade.

En effet, cette carence leucocytaire peut être la cause des troubles organiques extrêmement graves. C'est pourquoi la surveillance hématologique des malades traités par les rayons X est d'un intérêt primordial. La courbe leucocytaire de chaque malade doit être établie pendant la radiothérapie.

Une leucopénie durable au-dessous de 3.000 commande une suspension temporaire du traitement radiothérapique. La continuation du traitement est subordonnée, d'une part, à la justification du risque imposé par l'obligation d'agir dans une situation grave et, d'autre, part, à la réparation sanguine sous l'influence de l'interruption de la radiothérapie ou de moyens propres à rétablir la déficience leucocytaire.

Vu : *Le Doyen,*
G. ROUSSY.

Le Président de la Thèse,
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACUNA. — *Archives d'Electricité Médicale*, N° 167, 1905.
- ARNOLD. — Ueber Blutveränderungen bei der Tiefenbestrahlung malignen Tumoren. *Munchner Med. Wochens.*, N° 5 p. 149, 1916.
- AUBERTIN (Ch.). — La médication leucolytique. in Loeper. *Thérapeutique médicale t. VI. cœur et sang*, 1933 (éd. Masson) p. 279.
- AUBERTIN (Ch.). — Inconvénients et dangers de la médication leucolytique. *Année médicale pratique*, 1933.
- AUBERTIN et BEAUJARD. — Modifications immédiates du sang leucémique sous l'influence de la radiothérapie. *Soc. de Biologie*, 11 juin 1904.
- AUBERTIN et BEAUJARD. — Action des rayons X sur le sang leucémique. *Presse Médicale*, 20 août 1904, p. 533.
- AUBERTIN et BEAUJARD. — Traitement de la leucémie par les rayons X. *Archives générales de Médecine*. Tome II, 1904, N° 30, p. 1897.
- AUBERTIN et BEAUJARD. — Action comparée des rayons X sur le sang dans les leucémie myélogène et lymphatique. *Société de Biologie*. Séance 28 janvier 1905, p. 177.
- AUBERTIN (Ch.) et BEAUJARD (E.). — Action des rayons X sur le sang et les organes hématopoïétiques. *Soc. de Biologie*, 4 février 1905, t. LVIII, p. 217.
- AUBERTIN et BEAUJARD. — Les rayons X et les variations leucocytaires des anémies. *Archives générales de Médecine*, N° 10, tome I, 1905, p. 577.
- AUBERTIN (Ch.) et BEAUJARD (E.). — Sur le mécanisme de la leucopénie produite expérimentalement par les rayons X. *Soc. de Biologie*, 7 mars 1908, p. 410, t. LXIV.
- AUBERTIN (Ch.) et BEAUJARD (E.). — Action des rayons X sur le sang et la moelle osseuse. *Archives de Méd. expérimentale et d'amat. pathol.* t. XX, N° 3, mai 1908, p. 273.

- AUBERTIN et BEAUJARD. — Action des rayons X sur une myélomatose expérimentale. *Archives de Médecine expérim. et d'anatomie pathol.* N° 1, janvier 1914.
- AUBERTIN (Ch.) et GIRAUD (L.). — Action des rayons X sur les éosinophiles. *Presse médicale*, N° 57, 13 août 1912.
- BEAUJARD. — La radiothérapie dans les leucémies. *Thèse de Paris*, 1905.
- BECLÈRE (A.). — La radiothérapie du cancer de l'utérus à la clinique gynécologique d'Erlangen. *Journ. de Radiol. et d'Electrol.*, 5, 1921, p. 10.
- BENJAMIN, VON REUSS-SLUKA, SCHWATZ. — Beiträge zur Frage der Einwirkung der Roentgenstrahlen auf das Blut. *Wiener Klin. Wochens.* t. XIX, p. 788, 1906.
- BOSCH. — Strahlentherapie, Bd XLV, Hft. 3, 1932, p. 503.
- BOZZOLO. — Sull'azione chei raggi K dispiegano nella recidiva della leucemia e nella malattia di Banti. *Reggia Acad. di Méd. di Torino*, 27 janvier 1905.
- BROWN. — *Journ. of the Amer. méd. Assoc.* 26 mars 1904.
- BRYANT et CRANE. — *Méd. Record*, avril 1904.
- CASATI. — Experimentelle Untersuchungen über die Röntgenwirkung auf das *Knochenmark*. *Strahlentherapie*, Bd. 38. 42. S. 315, 1930.
- CASATI. — Experimentelle Untersuchungen über die Röntgenwirkung auf das *Knochenmark*. *Strahlentherapie*, Bd. 32.
- COX (S.-F.). — The effect of X-Rays on mitosis in tissue culture in vitro. *The Journ. of Royal microsc. Soc.* vol. XLIX, 1929, p. 121.
- CURSCHMANN (H.) et GAUPP (O.). — Ueber den Nachweis des Röntgen. Leukotoxins im Blute bei lymphatischer Leukämie. *Münchener Medizin. wochen.* N° 50. 12 décembre 1905, p. 2.409.
- DELHERM et BEAU. — La radiothérapie des syndrômes organo-végétatifs. *Edit. Masson*, Paris 1935.
- DORN (J.). — Experimentelle und histologische Untersuchungen zur Frage der chemischen Imitation der Strahlen, wirkung durch Enzytol. *Strahlentherapie*, Bd. VIII, 1918, p. 445.

- DUCUING, MARQUÈS P. et Mlle MILESKY. — L'action de la Roentgentherapie totale sur quelques constantes biologiques. C. R. au 2^e Congrès annuel des Médecins Electro-Radiologistes de Langue française, Bruxelles, Juillet-août 1935. *in Journal de radiologie et d'Electrologie*. mars 1936, p. 177.
- FERROUX (H.), GAYET (R.), et JOLLY (J.). — Les effets indirects de l'irradiation par les rayons X recherchés à l'aide de la méthode des anastomoses vasculaires. *C. R. Soc. de Biologie*, t. XCVII, 1927, p. 665.
- FIRKET (J.) et CHÉVREMONT (M.). — Nouvelles recherches sur les variations de la radiosensibilité des thymus au cours de l'ischémie. (Séance du 14 juillet 1934 de la Soc. belge de Biologie) *Soc. de Biologie* t. 117, p. 225, 1934.
- FORESTIER (A.). — Action du système nerveux sur le taux des éléments figurés du sang. *Thèse de Paris*, 1934.
- FRAENKEL et NITSNIEWITSCH. — Strahlentherapie, t. XXI, fasc. 3, 1926, p. 452.
- FURST. — Röntgenstrahlen und Blutschädigung. Münch. mediz. wochen. 1931, N° 13, p. 519.
- GERBER. — Bericht ueber die Litzung der gesellschaft für innere medezin und Kinderheilkunde Wien, 1905. *in Munchner mediz Wochensch.* 1905, p. 148.
- Mlle GIRAUD, GIRAUD (G.) et PARÈS (G.). — La crise hémoclasique du mal des irradiations pénétrantes. *La Presse Médicale*, t. XXIX, p. 746, 17 sept. 1921.
- GUNSETT. — Les bases biologiques de la radiothérapie. *Strasbourg Médical*, N° 29, 15 oct. 1935, p. 445.
N° 30, 25 oct. 1935, p. 461.
N° 31, 5 nov. 1935, p. 477.
- GUNSETT. — Les bases biologiques de la radiothérapie. *Strasbourg Médical*, N° 33, 25 nov. 1935, p. 513.
- HALBERSTAEDTER (L.) et RUTTEN (F.). — Experimentelle Untersuchungen über die biologischen wirkungen des Enzytols. *Strahlentherapie*, Bd. V, 1915, p. 787.
- HEINECKE (H.). — Ueber die Einwirkung der Roentgenstrahlen auf Tiere. *Munch. med. Wochenschr.* t. L, p. 2090, 1^{er} déc. 1903.

- HEINECKE (H.). — Ueber die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere organe. *Münch. Med. Wochensch.* t. LI, p. 785, 3 mai 1904.
- HEINECKE. — Experimentelle Untersuchungen ueber die Einwirkung der Roentgenstrahlen auf innere Organe. *Mitteilungen aus den Grenzgeb der Med. und Chir.* t. XIV, 1904.
- HEINECKE (H.). — Expérimentalle Untersuchungen ueber die Einwirkung der Roentgenstrahlen auf das Knochenmark, nebst einigen Bemerkungen über die Roentgentherapie der Leukaemie und Pseudoleukaemie und des Sarcoms. *Deuts. Zeitsch. für Chir.* t. LXXVIII p. 196, 1905.
- HELBEL et LINSE. — Experimentelle Untersuchungen ueber die Einwirkung der Roentgenstrahlen auf das Blut. *Munchner med. Wochens.* N° 15, p. 689, 1905.
- HILL (E.-M.), MORTON (J.-J) and WITHERBEE (W.-D.). — Studies of X rays effects. Direct action of X rays on transplantable cancers of mice. *Jour Exp. Médecine*, 29, p. 89, 1919.
- HOFFMANN et SCHUTZ (O.-E.). — Zur Wirkungsweise des röntgenbestrahlen. Lecithins auf den tierischen Organismus. *Wiener Klin. Wochens.* p. 114, 1905.
- HOLWECK (F.) et LACASSAGNE (Ant.). — Essai d'interprétation quantique des diverses lésions produites dans les cellules par les radiations. *C. R. Soc. de Biologie*, 20 juin 1931, p. 815.
- HOLZKNECHT. — Bericht ueber die Sitzung der Gesellschaft für innere Medezin und Kinderheilkunde, Wien. in *munch. méd. Wochensch*, 1905, p. 148.
- ISACCS (R.). — Maturing effect of Roentgen rays on blood-forming cells. *Archives of Internal Médecine*, t. L, N° 6. déc. 1932, p. 836.
- JOACHIM et KURPJUWEIT. — Ueber die Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen. *Deutsche méd. Wochens.* N° 49, p. 1.796, 1904.
- JOLLY. — Modifications de la bourse de Fabricius à la suite de l'irradiation par des rayons X. *C. R. Soc. de Biologie*, t. LXXV, p. 120, 19 juillet 1913.

- JOLLY. — Leucocytes et les rayons X. *Strasbourg médical*, t. LXXXIII p. 25, N° 19, 5 oct. 1925.
- JOLLY (J.) et FERROUX (R.). — L'action nocive des Rayons X sur les tissus vivants est-elle une action directe ou une action indirecte ? *C. R. Soc. de Biologie*, 17 janvier 1925, p. 67.
- JOLLY (J.) et LACASSAGNE (Ant.). — De la résistance des leucocytes du sang vis-à-vis des rayons X. *C. R. Soc. de biologie* t. LXXXIX p. 379, 7 juillet 1923.
- KIENBOCK. — Zur Pathologie der Hautveränderungen durch Roentgenbestrahlung bei Mensch und Tier *Wiener méd. Presse* p. 19, 1901.
- KOK. — *Strahlentherapie* XVIII fasc. 1, p. 90, 1924.
- KRAUSE (P.) et ZIEGLER (R.). — Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Roentgenstrahlen auf tierisches Gewebe. Forts auf dem Gebiete der Roentgenstrahlen. *Hambourg*, t. X, p. 126, 1906.
- LACASSAGNE (A.). — Modifications du sang déterminées par les rayons X et les corps radio-actifs. *Le Progrès médical*, N° 26, 30 juin 1928, p. 1.077.
- LACASSAGNE et GRICOUROFF (G.). — Au sujet de l'action directe ou indirecte des rayons X. Recherches sur les tissus lymphoïdes en survie. Séance du 26 mars. *Soc. de Biologie* 1927, p. 862.
- LACASSAGNE (A.) et GRICOUROFF (G.). — De l'action des radiations sur les leucocytes du sang, étudiée au moyen de la méthode des cultures. *Journal de Radiologie*, t. XI, 1927, p. 573.
- LACASSAGNE (A.) et GRICOUROFF (G.). — De l'action des radiations sur les leucocytes du sang, étudiée au moyen de la méthode des cultures. *Archiv. f. experim. Zellors*, t. VI, 1928, p. 303.
- LACASSAGNE (A.) et LAVEDAN (J.). — Les modifications histologiques du sang consécutives aux irradiations expérimentales. *Paris Médical*, 2 février 1924, t. XLI, p. 97.
- LAVEDAN (J.). — Modifications sanguines chez les cancéreux non cachectiques. *C. R. Soc. de Biologie*, t. 91, p. 530, 19 juillet 1924.

- LAVEDAN (J.). — Du rôle de l'infection secondaire dans la production, chez certains cancéreux, d'une leucocytose sanguine avec polynucléose. *C. R. Soc. de Biologie*. 91, p. 619; 26 juillet, 1924.
- LAVEDAN (J.). — Recherches sur les modifications du sang chez les malades traitées par les radiations pour cancer du col de l'utérus. Communication au 3^e Congrès international de Radiologie, Paris, juillet 1931. in *Archives de l'institut du Radium*. Radiophysiologie et Radiothérapie, tome II, fasc. 4, p. 457, 1932.
- LEVENT (R.). — Sang et radiations. *Gazette des Hôpitaux*, N^o 54, juillet 1932, p. 1.016.
- LINSER et HELBER (E.). — *Deutchs. archiv. f. Klin. méd.* t. LXXXIII, 1905, p. 479.
- LOEPER, DEBRAY et TONNET. — L'action de la radiothérapie sur le passage dans le sérum des albumines des tumeurs. *Soc. de Biol.* 9 sept. 1921, p. 279.
- MAY (P.). — Variations brusques de la formule sanguine sous certaines influences physiologiques. *Thèse de Paris*, 1923.
- MASIERI. — Influenza della Roentgenterapia sulla composizione morfologica del sangue. *Garz. degli Ospedali*, N^o 81, 1921.
- MATONI (O.). — Ueber die Veränderung des Blutbildes nach Röntgenbestrahlungen. *Münch. Mediz. Wochens.* 71, 1924 p. 785.
- MILANI. — Modificazioni leucocitaria e modificazioni dell'Indice opsonico provocate dalle radiazione impiegate a dose eccitante. *Associaz. romana fra i cultori della radiologia*, juin 1922.
- MILCHNER et MOSSE. — Zur Frage der Behandlung der Blutkrankheiten mit Roentgenstrahlen. *Berliner Klin. Wochens.* N^o 49, 1904.
- MONTEIRO (H.) RODRIGUES (A.) SOUSA PEREIRA et MORAIS (E.). — Les variations leucocytaires après section et excitation du vague et du sympathique. *Soc. de Biologie*, t. CXIII p. 760, 1933. Séance du 20 février de la *Soc. de Biologie de Porto*.

- MOREL-KAHN. — Traitement par les radiations de la lymphogranulomatose. in *Année électro-radiologique*, 1^{re} année 1934, p. 113.
- MOTTRAM (J.-C.). — Observations upon the action of radium and X rays on the mononuclear leucocytes on the blood of rats. *Proceed. of the Royal Soc. of Medecine* (Sect. of Pathol) 15, p. 1, 1922.
- MOUQUIN (M.). — L'action des rayons X et en particulier des rayons pénétrants sur les éléments figurés du sang. *Thèse de la Faculté de Médecine de Paris*, 1923.
- MOUQUIN. — Les altérations du sang au cours de la radiothérapie pénétrante. *Paris Médical*, N° 38, p. 227, 20 septembre 1924.
- MURPHY (J. B.) and STURM (E.). — The lymphocytes in natural and induced resistance to transplanted cancer. Effect of dry heat on resistance to transplanted cancer in mice. *Journ. of Exp. Medecine*, 29, p. 25, 1919.
- Effect of stimulation of the lymphocytes on the lymphocytes on the rate of growth of spontaneous tumors in mice. *Journ. of Exp. Medecine*, 29, p. 3, 1919.
- MURPHY, MAISIN et STURNE. — Contribution à la connaissance du mécanisme d'action des rayons X sur le développement des tumeurs spontanées chez la souris. *Soc. belge de Biologie*, 29 mars 1924. C. R. t. XC, N° 13, p. 972.
- NASTA (M.), JOVIN (J.) et BLECHMANN (M.). — Variation du nombre des leucocytes et de la formule leucocytaire chez le cobaye tuberculeux exposé aux rayons X. *C. R. Soc. de Biologie*, t. C, 1, 1929, p. 908.
- OLLINO. — Influenza diretta dei raggi Roentgen sulla milza. *Biologia Médica*, p. 310, 1914.
- PACKARD (Ch.). — Effets biologiques des rayons X de haut et bas voltage. *Amer. Journ. Cancer*. Novembre 1933.
- PATRICELLI. — L'azone biologica dei raggi X sul sangue e sugli organi emapoietici. *Reforma medica*, N° 42, 1907, p. 1149.
- PATTI (F.). — La formula leucocitaria ed il quadro neutrofilo di Arneth nei cancri del'utero e influenza della radiumterapia. *Arch. di Ostetrica e Ginecologia*, 14, p. 1, 1927.

- PHILLIPS (G. W.). — The effect of radiation on blood. *Lancet*, t. I, 30 sept. 1933, p. 745.
- PONDER (E.), SASLOW (G.) et SCHWEIZER (M.). — On variations in the white-cell-count of man. *Quart. Journ. of Exp. Physiol.*, t. XXI, 1931, p. 21.
- REGAUD et CREMIEN. — Evolution des corpuscules de Hassall dans le thymus röntgénisé du chat. *Soc. de Biologie*, 1911, p. 325 et 383.
- REGAUD et CREMIEU. — Sur les modifications provoquées par la röntgénisation dans le tissu conjonctif périlobulaire du thymus chez le chat. *Soc. de Biologie*, 1911, p. 501.
- RENAUD (M.). — Les modifications de la formule sanguine au cours de l'évolution des cancers. Leur apparition tardive. Leur signification. *Bull. Ass. franç. Etude du Cancer*, 12, p. 73, 1923.
- ROUSSY (G.), LABORDE (S.), LEROUX (R.) et PEYRE (Ed.). — Sur les modifications sanguines au cours du traitement du cancer du col de l'utérus par les rayons X et gamma. *C. R. Soc. de Biologie*, t. 87, p. 213, 24 juin 1922.
- Réactions locales et générales de l'organisme au cours du traitement des cancers du col de l'utérus par les rayons X et gamma (1^{re} et 2^e notes). *Bull. Ass. franç. Etude du Cancer*, 11, p. 431 et 586, 1922.
- *Idem* (suite). *Bull. Ass. franç. Etude du Cancer*, 12, p. 178, 1923.
- RUD (E.). — Bluntundersuchungen bei Patientinnen und Carcinoma colliuteri während der Radiumbehandlung. *Strahlentherapie*, 25, p. 195, 1927.
- RUDBERG (H. A.). — Om thymus involutionen efter röntgenbestrålning jämte några iokttagelser ofver leucolysen i ofrigt hos röntgenbesträlade djar. [L'involution du thymus après exposition aux rayons X; observations sur la leucolyse chez des animaux ayant été exposés à ces rayons]. *Thèse de Upsale*, 1909.
- RUSS (S.). — Discussion on the changes induced in blood constituents by radiations. *Brit. Med. Journ.* N° 3164, p. 268, 1921.

- SABRAZÈS. — L'action du benzène, des rayons de Roentgen, des substances radioactives sur les organes hématopoïétiques et sur le sang à propos du traitement de leucémies in *Traité du sang de Gilbert et Weinberg*, t. III, vol. 1, p. 248, 1932.
- SABRAZÈS (J.) et RIVIÈRE (P.). — Recherches sur l'action biologiques des rayons X. C. R. à l'Académie des Sciences, 3 mai 1897.
- SALAUN (O.). — Quelques idées nouvelles sur l'action biologique des rayons. *Pratique Médicale française*, Juillet 1932, p. 553.
- SCHENK. — Munchn. med. Wochens., 1904, p. 48.
- SCHLEIP (K.) et HILDEBRANDT (W.). — Beitrag zur Behandlung der myeloïden Leukämie mit Röntgenstrahlen. *Munch. med. Wochens.* t. LII, p. 396, 28 févr. 1905.
- SCHLOTZ. — Ueber den Einfluss der Roentgenstrahlen auf die Haut in gesundem und krankem Zustande. *Archiv. für Dermatol. und Syphil.* 59 band, p. 87, 241, 421, 1902.
- SCHWARZ (G.). — Ueber die Wirkung der Radiumstrahlen (eine physiologisch. chimische Studie am Hühnerei). *Archiv. f. die ges. Physiologie*, Bd. 100, 1903, p. 532.
- SEITZ (L.) und WINTZ (H.). — Unsere Methode der Röntgen Tiefentherapie und ihre Erfolge. *Urban und Schwarzenberg*, édit. Berlin 1920.
- SENN (N.). — Case of splenomedulary leukaemia successfully treated by the use of the Roentgen-rays. *Medical Record*, t. LXIV, p. 281, 1903.
- SENN. — The therapeutical value of the röntgen ray in the treatment of pseudoleucaemia. *New-York Med. Journ.* 18 avril 1903, p. 665.
- SIEGEL (P. W.). — Die Veränderungen des Blutbildes nach gynäkologischen Röntgen, Radium nud mesothorium tiefenbestrahlungen und ihre klinische Bedeutung. *Strahlentherapie*, 11, p. 64, 1920.
- VALLEBONA et CAPOCACCIA. — Ulteriori osservazioni sull'azione dei raggi-X sui tessuti di origine mesenchimali. *Radiologia medica*, 1930, p. 1188.
- WAGNER (Ada). — Beobachtungen ueber das Verhalten des

- weissen Blutbildes während und nach den ersten tagen der Behandlung mit Röntgen und Radium. *Strahlentherapie*, 11, p. 140, 1920.
- WERNER (R.). — Über die chemische Imitation der Strahlenwirkung und ihre Verwertbarkeit zur Unterstützung der Radiotherapie. *Strahlentherapie*, I, 1912, p. 442.
- WERNER (R.) et ASCHER (L.). — id. Neuere Experimente. *Strahlentherapie*, I, 1912, p. 452.
- WERNER et SCHLACHTA. — *Munchner Med. Wochens.* 9 mai 1905.
- WESTMAN (A.). — Altérations du sang chez les malades traités par les rayons X et par le radium. *Acta Radiologica* 1, p. 349, 1922.
- Morphologische Blutveränderungen nach radiologischer Behandlung von Uterus und Mammakarzinom. *Acta Radiologica*, 4, p. 220, 1925.
- WHRIGHT (S.) et BULMAN (H. A.). — Selective action of X-rays on the blood cells of the cat. *The Lancet*, II, N° 5, 1929, p. 217.
- WILHELMY (E.) et NING Yü. — *Strahlenther.* Bd. XLVII, Hft 3, 1933, p. 531.
- ZUMPE. — Die Veränderung des Blutbildes und ihre prognostische Bewertung in der Strahlentherapie des Karzinoms. *Strahlentherapie*, t. XII, p. 696, 1921.

TABLE DES MATIERES

	Pages
Introduction	9
Etude expérimentale	14
Etude clinique	32
Considérations sur le mécanisme	58
Observations	72
Conclusion	112
Bibliographie	115

